

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

N°

17

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Paul PAUGAM

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

né le 30 novembre 1911, à Plounévez-Lochrist (Finistère)

LA CURE INSULINIQUE DE SAKEL

Étude clinique et biologique de la tolérance
à l'insuline chez les schizophrènes

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1942

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Paul PAUGAM

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

né le 30 novembre 1911, à Plounévez-Lochrist (Finistère)

LA CURE INSULINIQUE DE SAKEL

Étude clinique et biologique de la tolérance
à l'insuline chez les schizophrènes

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1942

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY.
	RADOT.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
Clinique médicale	N...
	HARVIER.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	MONDOR.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	CADENAT.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	PORTES.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	LEVEUF.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LOEPER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	BROCA.
Clinique de la tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	TROISIER.
Clinique de cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance médico-sociale	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREGZ (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.

MM.

HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LE LONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie experimen-
 tale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirur-
 gicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 JAYLE Chimie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN .. Anat. Pathol.

MM.

LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIEDELIEVRE. Méd. lég.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE	} Clinique médicale.
BRULE	
CHABROL	
CHEVALLIER	
LAROCHE (G.)	
LIAN	
MOREAU	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
GATELLIER	
de GAUDART	
d'ALLAINES	
MOULONGUET	
MOURE	

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecote a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MES FRERE ET BELLE-SŒUR

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de clinique
des maladies mentales et de l'encéphale
à la Faculté de Médecine de Paris

Officier de la Légion d'honneur

*Il nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous avons toujours trouvé
près de lui une bienveillance toute pa-
ternelle. Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre très respectueux
attachement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

Monsieur le PROFESSEUR ACHARD

Monsieur le PROFESSEUR CUNEO

Externat :

Monsieur le PROFESSEUR DUVAL (*in memoriam*)

Monsieur le PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Monsieur le DOCTEUR GRENET

Monsieur le DOCTEUR PINARD (*in memoriam*)

Internat :

Monsieur le PROFESSEUR BRINDEAU

Monsieur le DOCTEUR STEVENIN

Monsieur le PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Monsieur le PROFESSEUR RATHERY (*in memoriam*)

Monsieur le DOCTEUR WEISSENBACH.

A M. le Professeur agrégé LANTUEJOUL

Au Docteur DEROT

Médecin des Hôpitaux

Au Docteur FROMENT

A M. le Docteur HENRI PHILIPPON

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Médecin de l'Hôpital de Brest

*Qui nous a toujours prodigué ses
conseils et ses encouragements. Nous
lui garderons une affectueuse reconnaissance.*

A MES COLLEGUES D'INTERNAT

A mes Amis, les Docteurs YVES POULIQUEN, HENRI LE
LOC'H, PIERRE GAUME, YVES INIZAN, FRANÇOIS DE
GUILLAUME.

Aux Docteurs PAUL DELTEIL, GUY TARDIEU, RENÉ LE-
GER, CHRISTIAN LANDELLE, en souvenir du 18^e R.D.

HISTORIQUE

Depuis longtemps la psychiâtrie tend à se dégager de la psychologie et de la métaphysique pure; cherchant, non plus seulement à poser des diagnostics précis, elle essaie d'apporter à chaque affection une thérapeutique convenable.

Au Congrès international de Médecine mentale de 1878, BAILLARGER déclarait déjà : « Constatons, au moins, qu'on met chaque jour à profit toutes les conquêtes de la science moderne pour rendre plus efficace le traitement physique de la folie. »

Ces dernières années, des méthodes nouvelles se sont succédées : pyrétothérapie par injection de vaccins, d'huile soufrée, ou par ondes courtes; colloïdothérapie, chimiothérapie, abcès de fixation, malariathérapie de la paralysie générale. Plus récemment, sont nées deux techniques nouvelles : la méthode convulsivante de VON MEDUNA, la cure insulinique de SAKEL.

La cure insulinique de SAKEL, dont nous nous proposons d'étudier quelques aspects nouveaux, occupe actuellement une place de premier ordre dans la thérapeutique neuro-psychiâtrique.

C'est en 1933, que SAKEL, après ses travaux exécutés

à la clinique du D^r POTZL, à Vienne, publie ses premiers résultats. Dans une conférence, faite à la clinique Sainte-Anne, SAKEL décrit sa technique et laisse entrevoir les succès possibles. « Le traitement insulinique, dit-il, consiste à provoquer à volonté des chocs par l'administration de doses importantes d'insuline. Cette thérapeutique est née d'observations cliniques fortuites que j'eus l'occasion de faire en traitant des morphinomanes par des doses modérées d'insuline. Déjà, lors de la démorphinisation de ma première malade par l'insuline (ce fut en 1928), je fus impressionné par les modifications psychiques frappantes, consécutives à un choc hypoglycémique non voulu... »

Lorsqu'à la suite de chocs hypoglycémiques non voulus (accès épileptique et coma), vinrent s'installer des améliorations psychiques franches, je ne pus méconnaître le rapport de cause à effet existant entre le choc médicamenteux et l'amélioration psychique. Il me sembla donc logique de substituer aux doses trop prudentes, ne donnant lieu qu'à un état de précoma hypoglycémique, une thérapeutique par choc insulinique s'accompagnant de réactions hypoglycémiques aussi graves que possible, c'est-à-dire de crise épileptique et de coma. »

Il terminait sa conférence en ces termes : « On peut d'autant plus se réjouir, non sans quelque étonnement, des services importants que rend cette méthode, et j'ose espérer qu'elle aura l'avantage de constituer une thérapie efficace de la schizophrénie, mais encore celui de tirer, en juvantibus, par une sorte de phénomène de réversibilité, des éclaircissements concluants sur les processus psychopathologiques de cette affection, et peut-être également des psychoses en général. »

Nous devons à la vérité de signaler qu'avant les travaux de la clinique viennoise, les neuropsychiatres avaient déjà essayé l'insuline. En 1924, le Docteur WUTH, de Munich, avait signalé l'action sédative de l'insuline sur certains états psychiques, en particulier le *delirium tremens*; en 1932, le Norvégien TORP avait essayé l'insuline chez les schizophrènes, mais en évitant le coma.

Néanmoins, et sans conteste, c'est à Manfred SAKEL que revient le mérite d'avoir imaginé et codifié le coma insulinique comme thérapeutique psychiatrique. Ses devanciers craignaient de déclencher le coma, SAKEL le cherche délibérément, et c'est là que réside l'originalité de sa découverte.

Le principe de la méthode, par conséquent, est simple, mais l'application pratique est des plus compliquées : il s'agit d'injections de doses croissantes d'insuline jusqu'à l'apparition du coma hypoglycémique, considéré par SAKEL comme essentiel. Dans la méthode initiale, SAKEL faisait trois injections d'insuline par jour, une le matin, une le midi, une le soir. Mais lui-même et les autres auteurs sont venus, en grosse majorité, à l'injection unique, faite le matin, le sujet étant à jeun depuis la veille au soir.

Le Docteur DUSSIK, de Vienne, vint à Münsingen initier l'école suisse; c'est auprès des Suisses : MULLER, DEMOLE, BERSOT que nombre d'auteurs étrangers vinrent acquérir l'expérience de la méthode; c'est en Suisse, à Münsingen, près de Berne, qu'eut lieu le fameux congrès de 1937, où, de tous les pays, les psychiatres vinrent apporter leurs observations, leurs remarques, leurs critiques, leurs échecs et leurs bons résultats. Signalons qu'ici, pour la première fois, VON MEDUNA exposa publi-

quement sa méthode convulsivante par l'injection intraveineuse de Cardiazol.

SAKEL se rendit lui-même aux États-Unis; les Anglais vinrent en Suisse, et l'école anglo-saxonne, sans délaisser le côté psychiatrique de la question, s'intéressa surtout aux problèmes biologiques et physiques de la méthode.

La dernière, parce la plus mal outillée pour une technique aussi coûteuse, délicate, exigeante au possible, l'école française vint apporter sa contribution. De nombreuses communications à la Société médico-psychologique, le livre remarquable : « Thérapeutique biologique des affections mentales » de MM. CLAUDE et RUBENOVITCH, témoignent que l'effort français, pour avoir été tardif, n'en est pas moins soutenu et fructueux.

Aux non-spécialistes, la méthode peut sembler brutale, dangereuse, difficile à manier : on le vit bien, quand M. LAIGNEL-LAVASTINE, en 1940, exposa, devant la Société médicale des Hôpitaux de Paris, quelques éléments de la technique de SAKEL : sa communication souleva une vague d'appréhension et il fallut des chiffres précis, une longue expérience pour rassurer certains médecins nettement effrayés par l'emploi de doses considérables d'insuline.

Les divers auteurs qui se sont occupés de la cure insulinique de SAKEL admettent certaines indications précises. Pour MULLER, les cas les plus influençables de schizophrénie sont les formes paranoïdes, récentes, évoluant depuis moins d'un an. Parmi les schizophrènes plus anciens, les catatoniques excités sont relativement plus influencés que les paranoïdes. SCHMIDT et BERSOT indiquent comme plus favorables les schizophrénies récen-

tes, surtout s'il s'agit de la première poussée évolutive de la maladie.

De la précocité du diagnostic dépendent donc en partie les chances de guérison. De multiples statistiques ont été publiées, et si l'enthousiasme soulevé primitivement par la nouvelle méthode parut un peu exagéré, il n'en reste pas moins des guérisons assez fréquentes, bien contrôlées, « où le sujet se rend compte d'avoir été malade, a recouvré une affectivité normale et peut reprendre intégralement ses occupations antérieures ou des occupations analogues ».

A l'intérêt thérapeutique de la méthode de SAKEL, s'ajoute un intérêt scientifique de premier ordre. Les divers problèmes biologiques, physiologiques, chimiques conduisent chaque jour à des solutions nouvelles : l'analyse sémiologique précise du coma, le mécanisme du coma insulinaire lui-même, le comportement de tel ou tel malade devant l'insuline, sont autant de points encore à élucider. Bref, la méthode de SAKEL intéresse à la fois le psychiatre, le chimiste, le biologiste, tous les médecins. Depuis son éclosion (elle a à peine 8 ans), d'innombrables travaux lui ont été consacrés, à l'étranger et en France; la question a été retournée sous tous ses aspects. Notre travail a été conçu pour tâcher d'apporter à cette longue série une modeste contribution.

INTRODUCTION

Le but de ce travail est de mettre au point certaines notions bien précises, qui nous ont été suggérées par l'étude de quelques cas de schizophrénies, traitées par la méthode de SAKEL, à la Clinique Sainte-Anne, dans le service de notre maître, M. LAIGNEL-LAVASTINE.

Nous avons été frappé, en premier lieu, par le comportement du schizophréné devant l'insuline. Ce comportement apparaît des plus variables : certains sujets sont d'une sensibilité extrême; d'autres résistent de façon anormale à des doses massives. Bien plus, chez le même sujet, la sensibilité ou la résistance varie au cours de la cure : il y a, selon les cas, sensibilisation ou accoutumance à l'insuline. L'étude de ces divers comportements fera l'objet de la première partie de notre travail.

En second lieu, nous nous disposions à reprendre l'étude des variations humorales au cours du choc insulinaire, dans le but de pénétrer, si possible, le mécanisme du coma encore si discuté. Ce chapitre devait comprendre l'étude des variations de la glycémie, des protides et des lipides sanguins surtout : la nécessité de réserver l'insuline aux besoins formels des diabétiques nous a empêché de poursuivre des recherches personnelles. Néanmoins, nous croyons que la mise au point

des travaux biologiques français et étrangers parus à ce jour présente un certain intérêt. Ce sera la dernière partie de ce travail.

Sans entrer dans une foule de détails bien connus, disons simplement que nous avons employé, à la Clinique Sainte-Anne, la même méthode pour tous nos malades, méthode que nous ne ferons que résumer.

Les malades qui, après un examen psychiatrique soigneux, ont été désignés pour la cure de SAKEL, subissent un examen physique soigneux : examen viscéral, tension artérielle, électrocardiogramme, dosage d'urée, formule sanguine, examen d'urines : en somme, un bilan général sélectionne les malades, dont la famille est avertie du danger de la cure, possible, mais minime.

Les malades ainsi examinés et triés sont isolés dans une chambre à deux, trois ou quatre lits, faciles à surveiller, bien calmes, sous la surveillance d'un personnel hautement spécialisé, ayant à sa disposition immédiate tous les accessoires de la cure (sonde nasale, solution glucosée buvable, sérum hypertonique intraveineux, tonocardiaques, lobéline, etc.). Les injections sont toujours faites le matin à jeun, avec repos le dimanche, parfois aussi le samedi, si le malade est fatigué. Les injections sont progressives, en général la première est de 10 unités d'insuline (endopancrine), la deuxième 15, la troisième 20 unités et ainsi de suite, tous les jours, en augmentant la dose de 5 unités, jusqu'au coma complet.

Chaque malade possède sa fiche de traitement, où on note soigneusement toutes ses réactions de demi-heure en demi-heure, son pouls, sa température, sa tension artérielle, tous les phénomènes objectifs si variés survenant au cours du choc insulinaire. Relevons en particu-

lier les manifestations orthosympathiques et parasymphathiques, très variées, faciles à constater, mais très difficiles à classer, à interpréter. Peut-être faut-il chercher dans ces réactions l'énigme de la tolérance si variable à l'insuline du sujet non diabétique, du schizophrène en particulier. Enfin, nous insisterons après tant d'autres sur la nécessité primordiale d'une surveillance médicale de tous les instants, d'une part, et d'autre part sur la valeur inestimable d'une psychothérapie adroite associée à la cure insulinique.

PREMIERE PARTIE

Dans la première partie de notre travail, nous nous proposons un triple but :

A) Rapporter quelques observations recueillies et sélectionnées à la Clinique Sainte-Anne, sous la haute direction de notre maître, le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE.

B) Passer en revue les principaux cas extrêmes de tolérance ou de sensibilité anormale à l'insuline, en y ajoutant les notions si intéressantes de sensibilisation et d'accoutumance à l'insuline. Nous empruntons ici à des observations recueillies dans la littérature française et étrangère.

C) Tenter d'expliquer, par des facteurs humoraux ou endocriniens, certaines de ses anomalies devant l'injection d'insuline.

CHAPITRE PREMIER

LES OBSERVATIONS

Nous résumerons nos observations ; en particulier, nous réduirons au minimum le côté psychiatrique de la question, en résumant simplement le certificat d'internement.

D'autre part, nous laisserons volontairement de côté le facteur évolution et le pronostic, qui sortent de notre sujet, voulant rester essentiellement sur le terrain biologique.

OBSERVATION I.

W. A., 19 ans, 53 kg. 400.

Atteint d'hébéphrénie. Inertie, indifférence, troubles du cours de la pensée, impulsivité. Pas d'activité délirante, mais tendance à des rêveries pauvres et improductives.

Traumatisme sexuel à l'âge de 12 ans, suivi de masturbations fréquentes.

Traité par le cardiazol en mai dernier.

Reçoit, à partir du 18-1-41, des doses progressives d'insuline.

Avec 15 unités, quelques sueurs, de même avec 35. A 70, agitation légère, grosse transpiration. A 80, le malade est bien éveillé et boit facilement sa solution glucosée. A 95, on croit à l'imminence d'un coma (mouvements latéraux des globes oculaires), mais rien ne se produit et, à 100 unités, le sujet boit facilement.

On continue la progression : à 120, précoma; à 130, rien; à 135, strabisme. On atteint 170, 190, 205, 210, 215 unités, toujours sans coma.

Nous avons arrêté la progression à 220 unités, et laissé le malade au repos.

Dans une deuxième série, faite après un repos d'un mois, nous attaquons à 120 unités, en progressant jusqu'à 155, sans déterminer de coma. La famille n'a pas permis la continuation du traitement.

Voici par conséquent un malade qui présente une grosse résistance à l'insuline : 220 unités, injectées d'emblée, à jeun, à un garçon de 19 ans, ne déterminent pas de coma. Ultérieurement, il fut mis au cardiazol.

OBSERVATION II.

R. S. L., 1940-1941.

Syndrome confusionnel avec agitation anxieuse, réactions violentes, peur de la mort.

Le traitement est commencé le 23-1-41 à 10 unités avec progression régulière de 5 unités par jour. A 55, le malade transpire beaucoup; à 95, on a eu un précoma. Le lendemain, on injecte 100 unités sans résultat, puis 105 (malade somnolent). Deux jours de suite, on injecte 110 unités; le premier jour, somnolence; le deuxième jour, quelques mouvements incoordonnés. Le troisième jour, de 110, on obtient un coma complet 3 heures après l'injection. On maintient la même dose et l'observation note : 4^e, 110, précoma; 5^e, précoma; 6^e, agitation extrême; 7^e, 8^e, somnolence très légère. On maintient, pendant 20 jours, la dose identique de 110 unités. Selon les jours, on a noté : précoma, somnolence, torpeur, calme, état normal, agitation, etc. Jamais de coma. Puis on augmente les doses : 110, 115, 120, 125 (somnolence), 130, 135 (coma complet), 140 (torpeur), 140 (coma), 140-140 (rien), 140 (coma), 145 (coma), 150 (agitation), 155 (précoma), 160 (coma), 165 (coma), 170 plusieurs jours de suite, avec coma obtenu à chaque séance. Puis on baisse progressivement les doses, 165-160, tout en obtenant le coma, mais au-dessous de 160 (155-150-145... jusqu'à 70-60-30), on n'obtient plus rien.

Retenons de cette observation deux faits. D'une part, une certaine résistance à l'insuline (il faut 110 unités pour déclen-

cher le coma); d'autre part, une tendance à l'accoutumance : si on veut obtenir à nouveau le coma, il faut injecter soit une dose égale, qui épuise vite son action, soit une dose de plus en plus forte.

OBSERVATION III.

D. E..., 23 ans.

Schizophrénie. Désaffectivité filiale, hostilité et menaces contre sa mère. Bradypsychie, demi-mutisme. Répond mentalement à ses hallucinations, n'osant répondre de vive voix. Dépression. Tristesse, anxiété, vagues idées de suicide, refus d'aliments, indifférence et apragmatisme sexuels.

Reçoit à partir du 15-12-40 une dose progressive d'insuline à partir de 5 unités. Rien de particulier jusqu'à 90, sauf des sueurs abondantes à 35 et 55 unités, à 75 un pouls irrégulier et à 90 de la somnolence. A 95, on a l'impression d'un coma extrêmement vigile, car le malade boit seul. L'on continue la progression jusqu'à 170 sans incidents, mais à cette dose le malade présente une somnolence profonde dont on le tire avec peine; aussi maintient-on la dose quelques jours à 170. Au quatrième, 170, pendant un quart d'heure, vomissements; respiration de Cheynes Stokes. Le lendemain, avec la même dose, on obtient un coma profond, ainsi que les jours suivants avec 170.

Dès lors, nous diminuons la dose de 5 unités par jour, obtenant tous les jours un coma complet jusqu'à 120 unités. Au-dessous de 120, nous n'obtenons plus rien, et voulant continuer la série des comas, nous sommes obligés de remonter à 130, puis 150 pour avoir deux comas, les doses intermédiaires n'ayant rien donné.

En résumé, nous voyons ici une résistance initiale marquée (dose-coma 170), puis une certaine sensibilisation (la dose-coma peut être abaissée à 120), sensibilisation d'ailleurs relative et passagère.

OBSERVATION IV.

H. R..., 16 ans.

Episode de dépression et de subanxiété. Eléments confusionnels en voie de disparition.

Timidité, soumission, maigreur; n'est pas débile.

Le malade commence son traitement le 20 septembre 1940.

selon la méthode habituelle. A 55, on note un état de précoma; à 60, de la transpiration avec somnolence marquée, mais il faut arriver à 85 unités pour obtenir un coma complet. 8 injections de 85 déterminent à tout coup un coma vers la troisième heure. On baisse progressivement les doses de 85 à 35, et l'on obtient encore des comas aux doses suivantes : 80, 75, 70, 60, 55, 35, peu de manifestations aux doses intermédiaires. Voici donc un malade qui, primitivement, exigeait 85 unités pour le premier coma, et qui, se sensibilisant à l'insuline, fait du coma avec 35 unités.

OBSERVATION V.

C. J..., 18 ans.

Syndrome confusionnel. Pensée embrouillée, mémoire défectueuse, anxiété, agitation, mauvais état général, sueurs, amaigrissement, yeux cernés.

Reçoit, à partir du 2 mai 1941, des doses progressives d'insuline. Coma complet à 55 unités. Le lendemain, 60 unités sans coma, puis comas quotidiens avec 65-70-75-70-70-65-60 (fait ici une crise d'épilepsie), 55-50-45-40. Au-dessous de 40, nous n'avons plus de comas, mais en remontant à nouveau par palier, à 60, 65 nous obtenons à nouveau l'état comateux.

Nous dirons ici que nous avons atteint un seuil, autour de 65 unités, que rapidement il y a une sensibilisation légère, mais transitoire. Ceci nous semble réaliser le type courant d'observation, le plus souvent rencontré chez les malades.

OBSERVATION VI.

K. R..., 30 ans. 54 kg. 500.

Hébéphrénie délirante, mutisme complet qui remonterait à plusieurs années. Répond par signes. Passivité. Indifférence.

Commence son traitement le 9 mars 1941 et progressivement atteint 90 unités (la troisième injection de 90 a déterminé le coma), et immédiatement on baisse la dose injectée. Nous voyons successivement des comas avec les doses dégressives : 85-80, 75-70, 65-60-55, après quoi on laisse le malade plusieurs jours sans insuline. On veut reprendre la série des comas, et de 50 unités on doit monter à 90 avant de provoquer un nouveau coma.

Ici il y a eu sensibilisation à l'insuline, puis accoutumance; il a fallu remonter à 90 unités, qui était la dose-coma initiale.

OBSERVATION VII.

S. H., 54 kg.

Etat psychopathique caractérisé par des idées d'influence, sans systématisation, un sentiment d'emprise. Activité hallucinatoire. Interprétations pauvres. Thèse de persécution sans cohérence, hostilité vis-à-vis de sa mère. Gros troubles du comportement, inconscience totale de l'état morbide.

Reçoit des doses progressives. Premier coma à 110 unités; dix injections de 110 unités déterminent dix comas. Brusquement, on descend à 60 unités deux jours de suite avec succès. Le lendemain, une dose de 100 unités ne donne aucune réaction le premier jour, mais, répétée le lendemain et le surlendemain, cette même dose d'insuline détermine deux comas.

Notons ici le caractère discordant des réactions individuelles à l'insuline.

OBSERVATION VIII.

G. P., 26 ans. 40 kg. 700.

Etat schizophrénique. Attitude discordante, dépression vague, soliloque, rires immotivés, stéréotypies motrices, grimaces et tics, éléments délirants flous, thèmes mystiques, conversation avec Dieu. Indifférence et inactivité totale.

Supporte, sans autre incident qu'une arythmie, jusqu'à 75 unités d'insuline. Après quelques doses un peu plus faibles, elle reçoit successivement 65, 60, 95, 90, 85, 80, 75, 90, 90, 90, 95 (sommolence). Puis 85, 90, 90 (coma 2 h. 1/2 après l'injection). Cinq injections faites à 90 provoquent chacune un coma. On baisse les doses d'insuline et jamais plus on n'obtiendra la perte de connaissance. Ici il ne semble pas y avoir eu de sensibilisation.

OBSERVATION IX.

W. R., 25 ans. 47 kg.

Aspect figé, semi-mutisme. Négativisme avec résistance aux soins de propreté, refus d'aliments. Impulsions soudaines, réactions violentes contre sa mère qu'elle frappe et oblige à se réfugier chez les voisins.

Commence le traitement le 17 janvier 1939. Comme d'habitude, nous lui faisons des doses progressives et obtenons un premier coma à 80 unités, puis 90-95, 100-110, 110-110. Nous

abaissions les doses, assez rapidement il est vrai (60-60-65-65-60, puis jusqu'à 55-45... 15) sans plus aucun coma.

OBSERVATION X.

M. G...

Syndrome délirant avec idées d'influence, de grandeur, de persécution, de prise de personnalité; troubles profonds de la cénesthésie, hallucinations, illusions et interprétations.

A reçu son insuline en deux séries. La première a été interrompue par un épisode fébrile; la malade n'a reçu à ce moment que 10-15-20-25-25 unités sans incidents (4-9 mars).

La deuxième série a été commencée le 15 mai 1940. La malade reçut la première semaine 10-15-20 unités avec sueurs, moiteur, et à la dernière injection strabisme, myoclonies. La deuxième semaine, elle reçut 4 injections de 20 unités, 4 comas. La troisième semaine, on n'injecta que 15 unités : la première piqûre détermina un coma, mais les deux suivantes restèrent sans effet; la quatrième semaine, on reprit la dose de 20 unités, et cinq fois nous eûmes un coma complet. La malade a fait en tout 10 comas, avec une fois 15 unités, 9 fois 20 unités.

Notons, par conséquent, l'extrême sensibilité de cette malade à l'insuline.

OBSERVATION XI.

C. F..., 26 ans. 42 kg. 500.

Excitation intellectuelle avec incohérence des propos; maniérisme, réponse à côté, barrages, et exprime des idées d'influence : on lui envoie des courants électriques dans les membres inférieurs et on tente de faire sur elle des expériences.

Nous donnons les chiffres d'insuline reçus pendant la cure : première semaine, 10, 15, 20; deuxième semaine, 20, 25, 30, 35, 40; troisième semaine, 30, 35, 40; quatrième semaine, 40, 40, 40, 40. A ces doses, nous observons déjà des mouvements désordonnés, du strabisme, avec miction involontaire, et à la troisième injection un coma complet, nécessitant l'injection de sérum glucosé intraveineux. Puis 35 unités suffisent à déterminer le coma. La cinquième semaine, nous faisons avec succès 20 et 20, mais 10 et 15 restent sans résultat, alors que 20 donnent à nouveau un coma. La sixième semaine, nous faisons une série de cinq piqûres à 30, toutes avec succès, et la dernière

semaine, 4 injections de 20 unités aboutissent toutes au coma. Nous avons ici encore affaire à une malade très sensible à l'insuline.

OBSERVATION XII.

S. V..., 34 ans.

Syndrome de démence précoce avec agitation intermittente, opposition, négligence et désintérêt.

La malade a reçu au cours des cinq premières semaines, sans résultat, des doses allant de 15 à 45 unités d'insuline. La sixième semaine, une première injection de 35 unités détermine un coma à la troisième heure, et, les jours suivants, le même résultat est obtenu avec des doses progressivement diminuées jusqu'à 20 unités. En somme, au début des doses moyennes, 40 et 45 unités, restent sans effet; puis brusquement, comme si un seuil était franchi, une résistance brisée, 35 unités, puis 20 seulement suffisent à obtenir le coma.

OBSERVATION XIII.

H. L..., 25 ans. 48 kg.

Syndrome de démence précoce banale.

Fait son premier coma à 35 unités, puis régulièrement avec 30 unités. A la cinquième semaine du traitement, on obtient plusieurs comas consécutifs avec 15 unités, au maximum 20 unités : des manifestations convulsives sont survenues, avec morsure de la langue, pâleur du visage, ayant nécessité des injections intraveineuses de glucose. Ces crises convulsives, d'allure extrêmement sévère, se reproduisent à trois reprises et font arrêter la cure. Ici encore, notre malade semble particulièrement sensible à l'insuline, on est conduit à interrompre le traitement.

Nous pourrions multiplier les exemples. Contentons-nous de relever sur des cas pris au hasard la dose nécessaire au premier coma :

Hommes : 85 — 170 — 150 — 95 — 90 — 50 — 55;
Femmes : 60 — 70 — 110 — 70 — 40 — 50 — 80 — 50
— 90 — 35 — 35 — 20 — 40 — 100 unités.

Donc, des chiffres essentiellement variables, en moyenne de 40 à 70.

Il est inutile d'aller plus loin.

De la simple lecture des observations apparaissent certaines notions que nous allons dégager et étudier à la lumière d'autres observations françaises ou étrangères.

D'emblée, insistons sur certains faits :

La variabilité extrême du taux d'insuline nécessaire pour déterminer le premier coma, taux impossible à déterminer d'avance.

CHAPITRE II

LA TOLERANCE A L'INSULINE

En compulsant la littérature, nous avons trouvé de nombreux faits qui illustrent les constatations que nous avons relevées à Sainte-Anne. A la lumière de ces observations, nous allons étudier à présent de plus près :

L'insulino-résistance;

L'insulino-sensibilité;

La sensibilisation et l'accoutumance.

L'INSULINO-RÉSISTANCE

Dans les observations que nous avons citées, à côté des chiffres normaux de 40 à 70, nous avons relevé des chiffres élevés de 100 unités, 170, 220 unités nécessaires pour arriver au coma. La littérature médicale de ces dernières années va nous donner des chiffres encore plus élevés.

BARDENAT et SUTTER ont administré à un jeune homme de 18 ans, à jeun, en une seule injection, 300 unités d'insuline, sans obtenir le moindre choc, avec une glycémie qui resta au-dessus de 0,43; des réflexes neuro-végétatifs

pas modifiés; le pouls, la température, la tension artérielle étaient normaux.

Dans deux autres cas, ils ont injecté, et cette fois en injection *intraveineuse*, 200 et 250 unités d'insuline sans grosse conséquence : le premier ne manifesta aucun symptôme clinique appréciable; la force musculaire, mesurée à l'ergographe, était normale, mais la glycémie était tombée à 0,17 au bout d'une demi-heure et les auteurs n'osèrent pas continuer la progression. Chez le deuxième malade, il fallut 250 unités intraveineuses pour obtenir des comas. Les auteurs concluent : « Il y a des insulino-résistances totales, humorales et cliniques; des insulino-résistances dissociées, où il y a résistance clinique au coma, mais où il y a sensibilité humorale... »

Dans une de ses communications récentes, M. BAÜER, de Neugeat, signale qu'un de ses malades actuellement en traitement supporte 170 unités d'insuline sans aucune manifestation clinique; à 180 unités, il ne présente qu'un petit choc; un autre malade se serait amélioré sans coma, ayant reçu trois fois 100 unités d'insuline sans choc comateux; d'autres ont reçu 100 et 110 unités d'insuline avec seulement un état d'hébétude légère.

MM. PORCHER et LECONTE rapportent à la Société médico-psychologique l'observation intéressante de deux sœurs : l'une, 26 ans, reçoit d'un coup 160 unités d'insuline sans coma; sa sœur, 155 unités, supportées de la même façon, sans aucune réaction clinique. Dans la discussion qui suivit, M. MARCHAND déclare avoir donné des doses de 150 à 180 unités et n'avoir obtenu qu'une fois un coma net avec crises d'épilepsie.

LEULIER, LECLERC, à la Société médico-psychologique encore, rapportent en 1938 l'observation de deux jeunes

filles : l'une, 23 ans, atteint 160 unités sans coma; l'autre, à partir de 120 unités, alterne des phases de coma et de somnolence profonde.

Dans un travail américain (« Changement dans la tolérance au glucose »), publié par l'*American Journal Scient.*, juillet 1938, les auteurs étudiant 22 schizophrènes et trouvent comme doses nécessaires au coma des chiffres de 55 à 200 unités.

BRAÜNMULH a vu un cas nécessitant 500 unités d'insuline pour arriver au coma, alors que, dans un autre de ses cas, il a suffi de 20 unités. Il distingue deux types de sensibilité selon la quantité d'insuline nécessaire au premier coma et les variations durant la cure. Quand la résistance initiale dépasse 300 unités, il l'appelle résistance absolue; pour la vaincre, il a inventé ce qu'il appelle la *zicksak méthode* (doses fortes et plus faibles alternées), qui lui réussit dans un grand nombre de cas.

Le changement de résistance au cours de la cure, il l'appelle résistance relative. Il conclut, en tout cas, qu'il faut être prudent, ne jamais commencer le traitement avec des doses fortes (60 unités par exemple) sans connaître la sensibilité du sujet à l'insuline.

Quelques observations sont citées à l'appui :

Obs. A : Une jeune fille de 27 ans reçoit 110 unités pour son premier coma;

Obs. B : Un homme de 27 ans ne fait de coma qu'avec 150 unités;

Obs. C : Un homme de 24 ans fait un coma avec 280 unités; on a poussé jusqu'à 310 unités, au cours de la cure, pour déclencher un nouveau coma;

Obs. D : Un jeune homme de 24 ans fait un premier coma avec 380 unités. Dans une deuxième série, on lui

injecte 400 unités sans coma, sa glycémie oscillant entre 0,60 et 0,56 seulement.

MULLER, qui a beaucoup étudié de malades, donne comme moyenne de dose-coma 40 à 100 unités, mais il a vu des cas où 200 unités ne donnaient rien, et une fois avec 260 unités il n'obtint aucun signe d'hypoglycémie.

CHAVANY écrit dans le *Progrès Médical* de 1938 : « Les manifestations de choc sérieux se produisent dans la règle autour de 75 unités. Il arrive parfois qu'elles soient spécialement raccourcies (ce qui rend compte de la nécessité de marcher par paliers successifs). A l'opposé, on rencontre des cas insulino-résistants chez lesquels il faut monter à 150 ou 200 unités et davantage pour obtenir un choc authentique. » Il conclut sur une note rassurante : « Un tel tableau, dit-il, est certes impressionnant, mais n'émotionne pas le médecin qui a suivi les suites opératoires neuro-chirurgicales qui aguerrissent en montrant le degré de résistance du cerveau humain. »

SCHMIDT et BERSOT donnent comme dose moyenne 40 à 100 unités d'insuline, quantité variable avec « la taille et le poids du sujet ». Certains sont rebelles à 100 ou même 200 unités d'insuline (en un cas ils ont injecté 250 unités sans obtenir de coma), alors que d'autres, avec 15 ou 20 unités, font des comas hypoglycémiques profonds, avec abolition des réflexes cornéens.

GILMANN et PARFITT ont vu un sujet recevoir 330 unités d'insuline en 12 heures, avec seulement un coma très léger.

Ces doses énormes d'insuline n'ont pas été sans effrayer les médecins et même certains psychiatres. BARUK écrivait en effet dans la *Revue Neurologique*, en

1938 : « La méthode de SAKEL constitue une méthode surtout empirique, brutale et aveugle, dont il y aurait intérêt à mieux connaître le mécanisme physiologique avant de l'appliquer sur une grande échelle à des malades variés. »

Cette longue énumération montre bien le nombre de sujets réfractaires aux doses habituelles d'insuline. Si l'on veut obtenir un coma, on se trouve obligé de recourir à des doses massives, jusqu'à 400 et 500 unités, doses exceptionnelles certes, mais utiles à connaître.

L'INSULINO-SENSIBILITÉ

Dans nos observations, nous avons vu des malades faire des comas avec des doses relativement faibles d'insuline (20 unités, 35 unités dans deux cas). Avec ces doses, les malades ont fait non pas de simples malaises, sueurs, vue trouble, vertiges, asthénie, mais de vrais comas hypoglycémiques avec leur symptomatologie classique.

D'ailleurs, nous avons retrouvé des doses-comas encore bien plus basses. Passons-les en revue au hasard de nos lectures.

SCHMID et BERSOT ont vu survenir une crise épileptiforme avec coma, pour une injection de 12 unités d'insuline.

En 1936, WILSON, étudiant le choc hypoglycémique comme traitement de la schizophrénie, a vu survenir un coma avec 18 unités.

En 1938, JAMES et FREUNDENBERG ont produit un coma avec 15 unités d'insuline.

Dans une publication australienne de 1938, nous avons relevé un coma avec 15 unités d'insuline, et ultérieurement des doses bien plus faibles, jusqu'à 0,5 unité d'insuline. Nous reviendrons ailleurs sur cette observation si intéressante.

Certains auteurs suggèrent que cette hypersensibilité à l'insuline pourrait être due à l'insuline elle-même, soit à la protéine animale d'où vient l'insuline, soit encore à une substance quelconque étrangère au pancréas non enlevée à la fabrication.

SCHATNER et O'NEILL ont vu une malade dans le coma avec 5 unités d'insuline; BRAÜNMULH en a observé avec 20 unités. LANGFELDT rapporte un coma avec convulsions généralisées, survenues 40 minutes après l'injection intraveineuse de 7 unités d'insuline.

Voilà donc des exemples précis de sensibilité extrême à l'insuline; cette sensibilité est tantôt primitive : dès la première injection d'une série, nous obtenons un coma, malgré la faiblesse des doses initiales; tantôt elle est secondaire : ce n'est qu'après plusieurs injections plus ou moins fortes, qu'avec de petites doses on obtient le coma insulinique.

Il ne s'agit plus d'ailleurs ici de sensibilité vraie, mais plus de sensibilisation à l'insuline, dont nous allons aborder l'étude maintenant.

SENSIBILISATION À L'INSULINE

Nous entendons par sensibilisation à l'insuline les faits suivants : un malade reçoit des doses progressives d'insuline; admettons que la première dose-coma soit de

90 unités. Souvent, en diminuant progressivement cette dose, nous obtenons des comas avec des doses plus faibles, pouvant descendre par exemple jusqu'à 30 unités.

Tout se passe comme si, pour tel ou tel malade, il existait un seuil; une fois le seuil franchi, le malade fait du coma avec des doses beaucoup plus modestes d'insuline.

Dans ces observations personnelles, nous avons relevé ce fait très fréquemment. Nous y avons insisté suffisamment pour ne pas y revenir.

GILMANN et PARFITT (*Lancet*, septembre 1937) diminuent progressivement les doses d'insuline tout en provoquant le coma.

Dès 1936, BAUDOUIN, LEWIN, AZERAD écrivaient que la perte totale de connaissance s'observe non seulement chez des sujets ayant reçu des doses énormes d'insuline, mais aussi chez d'autres qui n'ont reçu que des doses modérées ou faibles d'insuline de l'ordre de 20, 10 unités ou moins. Bien mieux, des sujets qui, pendant longtemps, ont supporté une dose donnée d'insuline, font brusquement, et sans raison apparente, des accidents importants pour la même dose ou pour des doses moindres.

PSYCHOWSKI, KACZYNSK, KONOPLA écrivaient en mai 1937 : « Du moment que le premier état comateux nécessite pour se produire une dose d'insuline qui peut être diminuée par la suite, les difficultés auxquelles on se heurte en voulant réveiller le malade indiqueraient alors dans ce cas qu'on a dépassé la dose utile. D'autre part, nous voyons qu'il est survenu un changement net dans le mode d'action de l'organisme vis-à-vis de l'insuline. Cette sensibilisation est survenue brusquement, tout

comme si, sous l'influence d'une dose considérable, était brisé un seuil de résistance à l'insuline, après quoi des doses moindres suffiraient à produire le même effet. D'ailleurs, dans le domaine des hormones, des faits identiques ne sont pas isolés. On observe quelque chose de semblable au cours de l'administration de la folliculine. Si l'insuline est administrée longtemps, la sensibilisation peut se manifester de deux façons : a) la possibilité de diminuer considérablement les doses; b) raccourcissement de l'intervalle entre l'injection et le coma. »

Le Professeur CLAUDE, au cours d'une discussion fautive à la Société médicale des Hôpitaux, déclarait : « Durant une cure, on est étonné de constater qu'on n'avait de phénomène de choc qu'à 100 ou 110 unités, on n'en obtenait plus à un certain moment, et en redescendant de ces doses fortes à des doses minimales comme 40 ou 60 unités, on obtenait de nouveau le choc en question. » Il conclut que les réactions du malade ne sont pas toujours fonction de la dose administrée, mais de la réponse que donne l'organisme du sujet suivant son comportement neuro-végétatif et suivant l'atteinte variable des différentes parties des centres nerveux.

Passons en revue quelques observations étrangères résumées, où la sensibilisation est manifeste.

Observation australienne :

Un sujet reçoit, le premier jour, 10 unités, sans aucune réaction. Le deuxième et le troisième jour, il reçoit 15 unités (il boit facilement son glucose). Au quatrième jour, avec 15 unités, le coma survient 1 h. 1/4 après l'injection, avec Babinski bilatéral, nécessitant 50 cm³ de solution glucosée à 33 % et 200 grammes de glucose par la bouche.

Le lendemain, le malade retombe dans le coma, perd ses urines; il peut cependant être réveillé pour boire son glucose.

Au sixième jour, on injecte 10 unités et, au bout de 2 heures, on arrête la crise au précoma, mais une demi-heure après l'injection intraveineuse le sujet redevient somnolent.

Au septième jour, 5 unités suffisent à provoquer le coma, avec abolition des réflexes cornéens, Babinski bilatéral.

Au huitième jour, coma 1 h. 1/4 après l'injection de 2 unités.

Au neuvième jour, signes neurologiques de coma 2 h. 1/2 après l'injection.

Au dixième jour, on injecte 0,5 cm³ d'eau distillée pour contrôler : le sujet n'a aucune réaction analogue à celle des jours précédents et dit spontanément : « Je ne me sens pas partir aujourd'hui. »

Au onzième jour, 1 unité provoque à nouveau un coma.

Puis, les jours suivants, la résistance du sujet à l'insuline augmente et la dose fut montée à 5 unités. 3 heures 1/4 après le traitement, une crise épileptiforme sévère survint, avec apnée, nécessitant la respiration artificielle. On arrête le traitement au vingt-quatrième jour, avec 3 unités d'insuline.

Cette observation unique nous montre à la fois une extrême sensibilité du sujet à l'insuline, et constitue aussi un exemple de sensibilisation. Nous en reparlerons plus tard, car ce malade nous semble être un insuffisant surrénal.

Du *Journal américain de Psychiatrie*, de 1939, nous

extrayons quelques autres observations de sensibilisation.

— Une jeune fille de 27 ans fait son premier coma à 110 unités. Une seconde injection de 110 donne des convulsions. On baisse progressivement et le dernier coma est obtenu avec 50 unités.

— Une femme de 38 ans fait un premier coma avec 70 unités et, à la fin de sa cure, fait du coma avec 35 unités.

— Un homme de 27 ans fait son premier coma avec 150, puis avec seulement 55 unités.

— Une femme mariée de 24 ans fit son premier coma avec 280 unités d'insuline. Le soir du troisième jour, après 270 unités n'ayant pas provoqué de coma, elle eut un second choc avec perte de connaissance, sueurs, myoclonies; on poussa jusqu'à 310 unités. Puis la sensibilité fut augmentée par la méthode des doses fortes et faibles alternées (*zickzak methode*) avec succès : avant la fin du traitement, à trois occasions, elle eut des comas avec 120 unités.

— Un jeune homme de 23 ans a son premier coma avec 380 unités.

Puis il fait une deuxième série, avec 400 unités sans coma, avec glycémie entre 0,60 et 0,56. On emploie encore la méthode des doses alternées et l'on obtient le premier coma avec 150 unités.

En Suisse, MULLER écrivait en 1936 : « La sensibilité individuelle peut se modifier pendant la cure : il y a parfois accoutumance, parfois sensibilisation; tel malade qui, dans la première phase, ne présentait pas encore de symptômes d'hypoglycémie avec 150 unités et fit

un coma avec 190, eut plus tard régulièrement un choc violent entre 80 et 90 unités. »

BAÜER, de Neugeat, obtint un premier choc comateux à 140, puis les chocs furent régulièrement obtenus en abaissant progressivement les doses, avec 30 unités.

A l'inverse, il existe des *accoutumances* à l'insuline beaucoup plus rares. La dose-seuil une fois franchie, il faut la maintenir. Si, très vite, on ne l'augmente pas régulièrement, on n'obtient plus de coma. Cette accoutumance peut se manifester très vite, d'emblée même; d'autres fois, elle fait suite à une sensibilisation.

Un malade mis au traitement fait par exemple un coma avec 120 unités, puis avec 110, 110, 80, 60 unités. Mais rapidement, si on veut obtenir régulièrement des comas, il faut forcer la dose, remonter dans le cas présent à 70, 80, 120 et même au-delà. Nous avons observé de ces cas d'accoutumance; ils sont cités dans nos observations.

CHAPLIN, dans sa remarquable thèse de Lyon, cite aussi un malade qui fit son premier coma à 50 unités. Puis il devint plus résistant; il fallut monter à 100 unités pour obtenir le coma.

MULLER, qui a fait des statistiques, trouve une sensibilisation à l'insuline dans 1/4 des cas, une accoutumance dans un autre quart, un comportement variable chez le reste.

Il ressort de nos observations personnelles, des observations recueillies dans la littérature, que chaque individu se comporte devant l'insuline de façon variable.

Nous allons essayer maintenant de dégager les raisons de cette inégalité de comportement.

CHAPITRE III

LES RAISONS DE LA TOLERANCE INDIVIDUELLE VARIABLE A L'INSULINE

Nous voulons envisager dans ce chapitre les raisons de la réaction individuelle variable devant l'insuline. Cette inégalité de comportement avait frappé depuis longtemps diabétologues et biologistes, puisque dès 1923, pour ainsi dire dès la découverte de l'insuline, MM. DESGREZ, BIERRY, RATHERY expérimentaient sur le chien, animal qui présente, au point de vue glycémique, une constance de composition qui manque aux autres sangs veineux.

Leurs recherches systématiques aboutissent aux conclusions suivantes :

« 1° Chez le même animal, des doses quintuples ou décuples ne produisent pas des effets proportionnels;

« 2° Une même dose d'insuline, provenant du même lot de pancréas, produit chez des animaux de poids voisins des effets différents;

« 3° Des doses simples ou triples d'insuline n'amènent pas chez des animaux de même poids des effets en rapport avec l'élévation du taux de la dose injectée;

« 4° Chez des animaux de poids différents, de faibles doses d'une même insuline peuvent déterminer parfois une baisse de glycémie plus forte que celle correspondant à des doses beaucoup plus élevées, tout en tenant compte des différences de poids des animaux;

« 5° Chez un même animal, des doses croissantes d'une même insuline ne donnent pas lieu à des effets proportionnels. »

Ces dernières années, les diabétologues ont trouvé et publié des cas d'insulino-résistance multiples. Nous passerons vite, car la chose dépasse un peu le cadre de notre sujet.

RATHERY et SIGWALD, à la Société médicale des Hôpitaux, en 1930, présentent un cas d'insulino-résistance : coma diabétique résistant à une médication insulinique intense et précoce : 350 unités en 16 heures le premier jour, 370 unités en 6 heures le deuxième jour et mort.

LABBÉ et BOULIN rapportent à la même Société, en 1931, quatre cas de comas diabétiques insulino-résistants et passent en revue les hypothèses envisagées pour expliquer l'insulino-résistance : intervention dans l'intoxication acidotique d'un acide n'appartenant pas au groupe cétonique et sur lequel l'insuline demeurerait sans action; insuffisance de bases; neutralisation de l'insuline; inertie du système qui, à l'état normal, sous le contrôle de l'insuline, détruit les corps cétoniques (foie, reins, muscles), la plus séduisante. L'infection enfin est un gros facteur d'insulino-résistance.

M. BOULIN étudie l'insulino-résistance (*Encyclopédie médico-chirurgicale*) et il écrit : « Lorsqu'on injecte à un sujet normal 12 unités d'insuline, on détermine un abaissement de la glycémie de l'ordre de 53 %. Chez le

diabétique, le taux moyen d'abaissement est de 49 %. En principe, nous admettons qu'un diabétique présente de l'insulino-résistance partielle lorsque l'abaissement de la glycémie produit dans les mêmes conditions est très inférieur à 49 %. » Il distingue : l'insulino-résistance totale, rare, et l'insulino-résistance partielle (diabète et infection, diabète associé à des tumeurs de l'hypophyse, à un Basedow, etc.).

RATHERY et FROMENT publient en 1937 un cas d'insulino-résistance prolongée. Ils irradiant l'hypophyse (bien qu'il n'y ait aucun signe hypophysaire) et obtiennent une insulino-sensibilité secondaire. C'est déjà montrer le rôle capital de l'hypophyse.

Une excellente mise au point des insulino-résistances chez les diabétiques a été faite par Michel RATHERY (thèse Paris 1939), qui distingue aussi des insulino-résistances totales ou partielles, passagères ou permanentes, qui invoque comme causes intéressantes possibles des insulino-résistances permanentes divers facteurs :

Absence de coenzymes nécessaires à l'activation de l'insuline;

Déficit en NaCl, cobalt, zinc;

Présence de substances neutralisantes ou d'hormones antagonistes;

Causes hypophysaires, thyroïdienne, surrénale, nerveuses.

Toutes ces causes peuvent jouer également chez le schizophrène.

Mais laissons là les diabétiques et occupons-nous du sujet normal quant au métabolisme glucidique.

FAITS EXPERIMENTAUX

SENDRAIL, de Toulouse, a fait de nombreuses épreuves de tolérance à l'insuline chez le sujet normal, en injectant une demi-unité par kilogramme de poids. Il a fait comparativement l'hyperglycémie provoquée de LABBÉ-BAUDOUIN, celle-ci jugeant la résistance de l'organisme aux processus glyco-formateurs, l'autre la résistance aux processus glycolytiques, les deux épreuves étant nécessaires pour permettre de juger la fonction glyco-régulatrice.

La glycémie peut paraître normale, mais avec tendance latente au fléchissement; ceci traduit des états d'hypersensibilité à l'insuline.

Les résultats de l'épreuve d'hypoglycémie offrent des variations considérables avec les sujets; bien plus, l'épreuve donne des résultats dissemblables, chez le même sujet, à plusieurs jours d'intervalle. « Beaucoup d'auteurs ont été frappés du caractère imprévisible du fléchissement glycémique en fonction de la dose d'insuline injectée : on ne saurait donc ériger la sensibilité à l'insuline en constante biologique. »

SENDRAIL cite deux sujets chez qui il a trouvé une sensibilité à l'insuline exagérée. L'un était un anxieux, mi-graineux, avec un R. OC. exagéré et une réaction presque nulle à l'adrénaline; l'autre, sexagénaire, albuminurique, avec perméabilité rénale réduite, hypertendu et azotémique : « Peut-être y aurait-il ici rétention d'insuline, liée au déficit de l'émonctoire rénal, selon le mécanisme invoqué par LOEPER et ses collaborateurs. »

En tout cas, SENDRAIL conclut à la prédominance nette

des états d'hypersensibilité à l'insuline sur les cas de tolérance exagérée, et il se demande si « toute atteinte généralisée de l'organisme, quelle qu'elle soit, ne détermine pas un trouble des mécanismes glyco-régulateurs et de l'insulinopoièse ».

Les Américains, de leur côté, frappés par le comportement si variable des schizophrènes vis-à-vis de l'insuline, ont étudié à fond leur métabolisme glucidique.

D'une étude publiée dans le *Journal américain de Psychiatrie*, en 1939, nous résumons les éléments essentiels.

Sur 286 sujets normaux, JOHN fait des hyperglycémies provoquées et trouve 25,8 % avec des courbes type diabétique. KASANIN, sur 33 cas de démence précoce, trouve seulement 11 courbes normales. Après une bibliographie, ils trouvent que leur moyenne est voisine de la normale, il n'y a pas de courbe caractéristique de la démence précoce. LORENZ, étudiant dans des cas de démence précoce et d'autres troubles psychiques, la tolérance au glucose, trouve des chiffres voisins de la normale.

Les auteurs font absorber 100 grammes de glucose après une glycémie à jeun, et font des glycémies une demi-heure, 1 heure, 2 et 3 heures après. Les courbes sont considérées comme normales si la glycémie revient au-dessous de 120 milligrammes à la fin de la deuxième heure.

Le nombre des courbes anormales prédomine nettement: 6 seulement sont voisines de la normale; la plupart sont élevées, anormalement élevées, et ceci de façon prolongée. De cette étude, les auteurs espèrent tirer des conclusions pour déterminer la dose coma, la longueur du précoma, et les variations de la glycémie.

Ils font comparativement le test de tolérance à l'insuline (hypoglycémie provoquée). L'injection étant sous-cutanée ou intraveineuse, la chute maxima de la glycémie survient à la première demi-heure qui suit l'injection, et le taux initial du sucre est atteint en moins de 3 heures. Cette épreuve a été faite aux 26 sujets précédents, et la glycémie au départ s'élevait entre 1,25 et 0,66.

Chez trois, la chute maxima se fit en une demi-heure; le taux maxima fut atteint à la deuxième heure par l'un, l'autre resta à 11 milligrammes du taux de départ, le troisième ne remonta que très peu au-dessus du taux le plus bas de sa glycémie.

Dans 8 cas, la chute maxima se fit à la première heure, l'un revint à la normale à la troisième heure; dans 2 cas, la glycémie resta à 10 mmg. de son taux initial.

Dans 7 cas, la chute maxima se fit à la fin de la deuxième heure, et dans un cas seulement le taux initial fut atteint à la troisième heure.

Dans 8 cas, la chute maxima se fit à la troisième heure.

Les réponses indiquent donc des réponses à l'hypoglycémie provoquée différentes des sujets normaux, différence qui réside surtout dans la prolongation de la période de retour à la normale.

Les courbes d'hyperglycémies et d'hypoglycémies provoquées ne donnent aucune corrélation significative.

On ne trouve aucune corrélation entre le taux le plus élevé de la glycémie dans l'hyperglycémie provoquée, le taux le plus bas dans l'hypoglycémie provoquée, et la dose nécessaire au coma. Dans un cas, où la glycémie la plus haute était 116 milligrammes, le coma ne fut obtenu qu'avec 252 unités. Un autre cas, où la flèche

d'hyperglycémie atteignit 200 milligrammes, on eut un coma avec 86 unités, puis 70 unités.

Inversement, un cas de glycémie à 42 milligrammes, à l'épreuve d'hypoglycémie provoquée, nécessita 272 unités pour faire un coma. Un cas, où la glycémie ne descendit pas au-dessous de 60 milligrammes, fit un coma avec 89 unités; dernier cas : 52,6 milligrammes et coma avec 32 unités.

On peut conclure :

Sur 26 cas de schizophrènes, 6 seulement se comportent normalement à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

L'hypoglycémie provoquée est caractérisée par un prolongement marqué du temps nécessaire au retour à la normale.

Il n'y a aucun rapport entre la tolérance au glucose, la tolérance à l'insuline et la dose nécessaire au coma.

Nous avons longuement insisté déjà sur la sensibilisation très fréquente de nos malades à l'insuline. De ce côté également, beaucoup d'expériences ont été pratiquées. Les plus complètes nous semblent celles publiées dans le *Journal américain de Physiologie* de février 1939, sous le titre : « Diminution de la résistance à l'hypoglycémie ». Nous les rapporterons brièvement.

Dans chaque expérience, l'animal reçoit une unité d'insuline par kilogramme de poids, en injections intra-veineuses, pratiquées toutes les deux heures, jusqu'à la phase convulsive. Dans chaque cas, on a déterminé de façon précise la quantité d'insuline nécessaire aux convulsions et le temps nécessaire pour arriver à ces convulsions. Trente pour cent des chiens n'eurent pas de convulsions typiques, mais passèrent directement du

prodrome dans le coma. Ces chiens furent éliminés. De plus, les chiens qui demandaient plus de 4 unités d'insuline par kilo de poids avant la phase convulsive furent aussi écartés des expériences.

Tous les chiens retenus furent mis à un régime standard, calculé selon leurs besoins caloriques (38 % de fourrage, 35 % de biscuits, 15 % de tomates cuites, 8 % de viande et 4 % de déchets. Ils sont maintenus à jeun 18 heures avant l'expérience, et on terminait l'expérience par l'injection intraveineuse de 5 cm³ d'une solution à 20 % de glucose par kilo de poids.

Un chien reçoit des injections d'insuline plusieurs jours de suite, sa résistance à l'insuline diminue dès le second jour, et plus encore le troisième. Cette diminution dans la résistance à l'insuline se manifeste par la diminution de la quantité nécessaire aux convulsions et le temps plus court écoulé entre l'injection et la phase convulsive. Après le troisième jour, cependant, la quantité d'insuline nécessaire devient plus ou moins stable, de sorte que les jours suivants il n'y aura plus que peu de variations dans la réponse de l'animal.

Dans 110 expériences sur 36 chiens, cette diminution de résistance à l'insuline fut invariable, chez tous les animaux, dans toutes les expériences pratiquées sur le même animal.

Mais on explique mal la raison de cette sensibilisation : la courbe de la glycémie, répétée plusieurs fois, du premier jour, ne diffère en rien des jours suivants. Le taux de la glycémie mesurée chaque jour à jeun, la vitesse de chute de la glycémie, et la valeur absolue de cette chute, se révèlent identiques tous les jours de l'expérience.

Aussi faut-il chercher ailleurs les raisons de cette sensibilité accrue à l'insuline.

D'autres expériences entreprises sur le contenu en glycogène du foie, le phosphore inorganique, le potassium du sérum n'ont pas apporté d'autres lumières à la solution du problème.

De tous les faits que nous rapportons, il ressort que de nombreux travaux ont été faits pour essayer d'expliquer la réaction individuelle à l'insuline. Mais serrons le problème de plus près, et tournons-nous vers les glandes endocrines, dont le rôle intervient sûrement dans certaines résistances à l'insuline, dans quelques cas de sensibilité extrême à l'insuline.

FACTEURS ENDOCRINIENS

Dès 1926, dans la presse médicale, MAURIAC et AUBERTIN écrivaient : « Des cas d'insulino-résistance ont été rapportés surtout en Allemagne, chez des malades atteints de syndromes pluriglandulaires : les obèses (VON JAKSH); des obèses avec petite selle turcique et métabolisme basal à —17 % (FALTA); un goitreux polynévritique (POLLAK); un myxœdémateux recevant de l'extrait thyroïdien en excès (ROSENBERG et MEYER); un hypertendu, exophtalmique (syndrome thyro-surrénal par STRAÜSS); une cirrhose graisseuse (MAURIAC); un diabète bronzé (WIDAL-ABRAMI). »

Les auteurs posent nettement la question : par quel mécanisme peut se produire une résistance à l'insuline? ils invoquent plusieurs hypothèses que nous nous permettons de reproduire :

« a) Peut-être les centres nerveux de régulation du métabolisme hydrocarboné ne peuvent-ils pas exercer une fonction inhibitrice sur l'action de l'insuline ou susciter une action antagoniste.

« b) Il semble évident que l'action de l'insuline peut être neutralisée par une action antagoniste, exercée surtout par un système polyglandulaire, comprenant l'hypophyse, le corps thyroïde, la surrénale.

« c) A côté de ce mécanisme, un autre paraît possible : neutralisation non plus de l'action de l'insuline, mais de l'insuline elle-même, substance instable vis-à-vis de laquelle les réactions d'absorption se font sentir avec une grosse sensibilité. Certaines toxines microbiennes, en particulier, pourraient adhérer à l'insuline et la neutraliser. »

LABBÉ, ESCALIER, UHRY publient en 1933 leurs hypoglycémies provoquées par injections intraveineuses d'insuline au cours d'états endocriniens. Ils groupent ces résultats en trois séries : hypoglycémie normale chez les sclérodermies, les acromégalies, le diabète insipide traité; épreuve nettement inférieure à la normale dans le Basedow, le Reclinghausen osseux, le diabète insipide non traité; enfin, tout à fait à part, ils mettent la maladie d'Addisson, où l'injection détermine des accidents extrêmement graves.

Ailleurs, Marcel LABBÉ, étudiant l'hypoglycémie provoquée, signale la sensibilité à l'insuline de la femme en période prémenstruelle, où le sang circulant est riche en folliculine (RATHERY), l'imperméabilité rénale, où l'insuline serait mal éliminée.

Nous retiendrons, pour y insister davantage, parce que

le plus important, le rôle de l'hypophyse, de l'ovaire, des surrénales.

Hypophyse.

D'abord l'hypophyse. Nous avons vu chez un malade de MM. RATHERY et FROMENT, un diabète insulino-résistant, à qui, malgré l'absence de signes hypophysaires, on fit de la radiothérapie. Il s'ensuivit une insulino-sensibilité. Ce cas nous paraît extrêmement démonstratif.

SENDRAIL a remarqué que l'extirpation de l'hypophyse rend l'animal beaucoup plus sensible à l'insuline.

Le même auteur rapporte à la Société médicale des Hôpitaux, en 1929, une étude d'ensemble sur la tolérance à l'insuline dans les syndromes hypophyso-tubériens. Il trouve des triangles d'hypoglycémie très particuliers à toute une série d'affections hypophyso-tubériennes : « Diabète traumatique, diabète insipide post-typhique, diabète insipide par méningite basilaire syphilitique, diabète insipide gravidique, syndrome adiposo-génital post-encéphalitique, infantilisme hypophysaire. »

Il conclut en ces mots : « Toute atteinte hypophyso-tubérienne s'accompagne d'un état de sensibilité excessive à l'insuline. S'il est parfois dans les syndromes basilaire des hypoglycémies manifestes, le test permet toujours de mettre en évidence une tendance latente au fléchissement du taux glycémique. »

Ovaire.

A côté de l'hypophyse, l'ovaire intervient certainement dans le métabolisme hydro-carboné. Son rôle exact

est assez délicat à mettre en évidence. Rappelons cependant, brièvement, deux observations démonstratives, en les résumant.

En 1928, RATHERY et RUDOLPH publient une série de recherches montrant les liens intimes qui existent entre la sécrétion interne du pancréas et celle de l'ovaire. Ils montrent : la disparition des ménorragies par les injections d'insuline; les résultats heureux des engraissements dans les macilences avec aménorrhée : réapparition des règles; le maximum d'action de l'insuline dans la période prémenstruelle où le sang est le plus riche en folliculine. Les courbes d'action maxima de l'insuline et de la folliculine subissent une évolution identique. FRANK et FILS montrent que, dans la seconde moitié de la grossesse, la richesse du sang en folliculine est très élevée. L'activité de l'insuline est alors maxima, on doit être prudent dans l'administration de l'insuline à cette époque.

CARNOT, TERRIS et CAROLI, à la Société médicale des Hôpitaux de mai 1928, publient un cas de diabète ovarien, résistant à l'insuline, très amélioré par la folliculine. Malade mal réglée; le début du diabète coïncide avec une aménorrhée; glycosurie à des taux variables avec les règles : grosse glycosurie avant les règles, tombant à la normale dès l'apparition de celles-ci. La glycosurie avait une allure cyclique oestrale. La malade fut soumise à la folliculine : dès la deuxième injection, on put diminuer l'insuline; à la troisième injection, on put la supprimer complètement. La folliculine a produit sur la glycosurie et la glycémie l'effet que n'avait pas produit l'insuline.

Ces deux observations se passent de commentaires. Il

paraît bien établi que l'ovaire joue son rôle dans le circuit des endocrines contrôlant le mécanisme du métabolisme hydrocarboné.

Surrénales.

A côté de l'hypophyse, des ovaires, les surrénales jouent un rôle certain dans le métabolisme hydrocarboné : l'insuffisance surrénale patente ou latente constitue certainement une cause primordiale de sensibilité à l'insuline.

Il y a longtemps, après la découverte des propriétés glycosuriques de l'adrénaline, on émit l'hypothèse que les surrénales intervenaient avec une réaction exactement inverse de celle du pancréas. « Le diabète produit par la lésion expérimentale ou spontanée du pancréas est un diabète pancréatique négatif et surrénal positif », disait ZUELZER, résumant l'opinion prédominante d'alors.

LEWIS sur les souris, et SUNDBERG sur les lapins, constatèrent que l'extirpation des surrénales rend ces animaux plus sensibles à l'insuline. LEWIS et MAGENTA, HALLION et GAYET arrivent aux mêmes conclusions sur les chiens : « Une dose d'insuline produit chez le chien surrénalectomisé une hypoglycémie rapide et intense, un état convulsif et un profond coma, non modifiés par l'injection de glucose, l'animal meurt. »

« Cette sensibilité, dit MARANON, est spécifique, plus aiguë que la sensibilité générique, à l'égard des toxiques généraux, des animaux privés de leurs surrénales. »

En 1925, le même auteur publie deux observations restées classiques, et qui montrent le danger de l'insuline chez les addisoniens.

— La première malade, 21 ans, atteinte de maladie d'Addisson typique, reçoit 5 unités d'insuline, et prend au bout de quinze minutes 200 grammes de lait et 25 grammes de pain. Avant l'injection, tension 7-5, glycémie 0,80. Une heure après l'injection, glycémie 0,77; deux heures après, 0,85, et 3 heures après, 1,1. Puis brusquement, malaise, convulsions, coma et mort.

— La deuxième malade, 40 ans, addisonnienne, reçoit 10 unités d'insuline, 2 heures après un petit déjeuner de café au lait et 20 grammes de pain. Glycémie avant : 1,6. T. A. : 15-7.

Au bout de 40 minutes, manifestations hypoglycémiques, baisse de la tension (la minima jusqu'à 2), glycémie à 0,44. On lui donne en masse des hydrates de carbone; sa tension remonte petit à petit, sa glycémie reste basse (encore 24 heures après). MARANON conclut: « Nous avons l'impression que, si la malade n'avait pas été soignée énergiquement, elle serait morte. »

MARANON a fait des épreuves cliniques témoins en injectant la même dose d'insuline à deux malades de même taille, de même poids, cachectiques, une cancéreuse, une tuberculeuse, qui ne montrèrent pas de sensibilité spéciale à l'insuline.

« L'antagonisme expérimental entre l'adrénaline et l'insuline, conclut MARANON, permet de supposer que c'est bien la diminution dans la sécrétion adrénalinique qui est bien la cause de cette hypersensibilité. »

D'ailleurs, personne ne conteste plus aujourd'hui la sensibilité des addisoniens à l'insuline. L'observation australienne, où nous avons vu un malade faire du coma insulinique avec 2, 3 et même 1 unité d'insuline, était vraisemblablement celle d'un insuffisant surrénal : fati-

gabilité extrême, lipothymies, tension basse. Mais nous voudrions insister justement sur la petite insuffisance surrénale, individualisée par M. STEVENIN et étudiée complètement dans la thèse de son élève AMADO. L'Addisson est une chose, la petite insuffisance surrénale en est une autre. Nous n'avons pas l'intention de reprendre son étude : disons simplement qu'il faut toujours y penser devant des malades asthéniques, fatigués, souvent mélancoliques, toujours hypotendus et en général peptoniques. On fait la preuve formelle de ces états pathologiques par divers tests cliniques : hypotension, fatigabilité rapide décelée à l'ergographe de Mosso, abaissement du taux de glutathion réduit du sang (une étude récente de cette dernière épreuve a paru dans la thèse de M. PONDIVEN, élève de M. STÉVENIN).

Deux observations qui nous ont été communiquées par M. STÉVENIN illustrent ce que nous venons de dire.

Mme V... est soignée depuis mars 1931 (elle avait 23 ans) pour une asthénie marquée, datant déjà de plusieurs années, accompagnée d'amaigrissement, de troubles digestifs, avec dysménorrhée et troubles nerveux. En 1934, la constatation d'une tension très basse, 9-6, a fait pratiquer une épreuve ergographique de Mosso qui a montré une fatigabilité marquée. L'hypoglycémie provoquée, pratiquée dans le service de Marcel LABBÉ, a déterminé immédiatement des accidents très alarmants, une angoisse extrême et des troubles lipothymiques, qui accompagnaient une baisse marquée de la tension artérielle. Ces accidents se sont dissipés assez rapidement. Probablement, pensons-nous, une grosse partie des insulino-sensibilités relèvent d'une insuffisance surrénale latente.

H. S..., 18 ans, présente une insuffisance surrénale légère, avec asthénie, hypotension 10 1/2-6; l'ergographe donne une courbe de fatigabilité. L'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline, par injection sous-cutanée, détermina peu de troubles subjectifs, mais un effondrement brusque de la tension artérielle : la maxima tombe à 6, tandis que la minima est imprenable.

DÉDUCTIONS

De tous ces faits que nous rapportons, nous pouvons conclure qu'il existe incontestablement chez l'homme des réactions individuelles à l'insuline essentiellement variables.

Les diverses théories que nous avons exposées permettent d'expliquer certains cas; soit la neutralisation possible de l'action de l'insuline, ou neutralisation de l'insuline elle-même, soit déficience glandulaire quelconque, souvent difficile à mettre en évidence : insuffisance hypophysaire, insuffisance surrénale surtout.

Mais il faut bien avouer que, dans nombre de circonstances, l'examen clinique, les tests pharmacodynamiques ou biologiques, ne permettent pas de donner une explication plausible. Les facteurs invoqués ci-dessus deviennent purement hypothétiques, il y a certainement des éléments qui nous échappent, il y a un facteur individuel que nous retrouvons ici comme dans toutes les branches de la pathologie. Peut-être faut-il se tourner vers le tonus neuro-végétatif de chaque individu. On a décrit deux grands types : le vagotonique, le sympathicotonique; mais, fait remarquer M. LAIGNEL-LAVASTINE

dans son livre sur le Sympathique, si la dichotomie d'HEPPINGER et HESS est vraie dans ses grandes lignes, dans le détail elle se heurte à une série de faits, qui ne coïncident pas avec la théorie. EPPINGER et HESS, d'ailleurs, reconnaissent qu'au cours de certaines psychoses, on observe des oscillations dans le tonus du système neuro-végétatif qui intéressent à la fois le système sympathique et le système parasympathique. Il y a une différence dans l'excitabilité de l'ensemble du système nerveux végétatif, sans que l'hyperexcitabilité soit limitée exclusivement tantôt au domaine du sympathique, tantôt au domaine du parasympathique. « Ne nous étonnons pas, conclut M. LAIGNEL-LAVASTINE, du mélange en proportions variables des signes d'irritabilité vagale ou orthosympathique. »

L'excitation vagale accélérerait l'insulino-sécrétion physiologique, d'où la prédominance des états d'hyper-sensibilité à l'insuline dans les dystonies à prédominance orthosympathique.

« L'excitation du sympathique augmente la sécrétion des surrénales, de la thyroïde, de l'hypophyse, la stimulation du vague excite le pancréas. Le sympathique augmente la sécrétion des glandes qui diminuent la tolérance aux glucides, et inhibe la glande qui accroît cette tolérance; il élève la glycémie au-dessus du seuil et donnera de la glycosurie. »

DEUXIEME PARTIE

ACTION DE L'INSULINE SUR LES DIVERS METABOLISMES

Dès la découverte de l'insuline, on eut vite fait d'en-trevoir l'étendue des études chimio-biologiques intéressantes possibles. La généralisation de la méthode de SAKEL agrandit encore ce vaste champ d'expériences. L'insuline, en effet, agit d'abord et surtout sur le métabolisme hydrocarboné, mais aussi sur le métabolisme azoté et lipidique, sans compter les variations des chlorures, du potassium, du sodium sanguins et autres corps moins importants.

L'étude des variations glycémiques au cours du choc insulinique ont été étudiées à fond, dans le livre récent : « Thérapeutique biologique des affections mentales », de MM CLAUDE et RUBENOVITCH. Nous rappellerons simplement leurs conclusions et celles d'autres auteurs qui se sont occupés particulièrement de la question.

Nous voulions étudier les métabolismes azotés et lipidiques au cours du choc insulinique : des circonstances matérielles nous obligent à passer seulement en revue les travaux parus jusqu'à maintenant sur le sujet.

LA GLYCÉMIE

CLAUDE et RUBENOVITCH ont étudié les variations de la glycémie chez 2.000 malades environ, tous leurs dosages étant faits par la technique de Hagendorn-Jensen, modifiée en méthode de microdosage selon le principe de Bang, méthode nécessitant seulement des prélèvements de sang au bout du doigt. Nous rapportons certaines de leurs conclusions : « Le traitement par choc insulinique n'influe guère sur les taux glycémiques normaux, et tend à relever vers un niveau normal des taux glycémiques faibles. » « Il existe une certaine interdépendance entre les doses d'insuline et les chutes glycémiques, et entre ces dernières et l'intensité des phénomènes de choc. » « L'ascension spontanée de la glycémie avant injection de glucose est chose normale : l'aggravation du coma pouvant se poursuivre malgré cette ascension spontanée qui peut même rejoindre et dépasser le niveau en-deçà duquel le coma ne se produit pas. » Et les auteurs terminent par ces mots : « La notion capitale que nous retiendrons de cette étude est l'indépendance relative existant entre la courbe de la glycémie et les phénomènes de choc provoqués par la chute glycémique. Nous dirons également qu'il n'y a pas de rapports nettement appréciables entre l'aspect de la courbe glycémique et l'entité nosologique, exception faite pour le syndrome catatonique. »

Beaucoup d'autres auteurs se sont occupés des variations glycémiques sous l'influence de l'insuline.

POROT, BORDENAT et SUTTER prétendent que la courbe hypoglycémique serait toujours la même pour le même

malade; ils ont souvent constaté des hyperglycémies réactionnelles (1,76), dans un cas; les chutes glycémiques sont plus rapides par injection intraveineuse et dans un cas, la glycémie est descendue à 0,17.

MAURIAC et AUBERTIN ont souvent constaté des accidents graves alors que la glycémie n'est plus très basse ou commence à se relever.

D'ailleurs, dès 1923, DESGREZ, BIERRY, RATHERY, au cours de leurs expériences, avaient dit que la chute de la glycémie est indépendante des doses d'insuline injectée.

Pour Marcel LABBÉ, il n'y a aucun rapport entre la gravité de la crise et le taux d'abaissement de la glycémie : « Un malade tombe dans le coma avec une glycémie à 0,14. Quelques moments après, une ponction lombaire fait cesser les accidents alors que la glycémie a baissé à 0,06. »

DE SMET admet qu'il se produit un coma si la glycémie reste au-dessous de 0,30 pendant plus d'une heure et demie.

GROSS attribue un rôle plus important à la durée de l'hypoglycémie qu'à sa chute rapide, mais il a observé des glycémies de 0,30 sans coma et inversement des états de choc avec hypoglycémies supérieures à 0,80 et même 0,90.

En 1936, BAUDOUIN, LEWIS, AZERAD ont fait des études poussées sur le mécanisme des accidents hypoglycémiques. Il découle de leurs travaux que les accidents dits d'hypoglycémie commencent à 0,30 et au-delà, alors que, pour FLECHTER et CAMPBELL, la limite est entre 0,80 et 0,70, pour BANTING entre 0,70 et 0,50. D'autre part, ils essaient de déceler à quel niveau de glycémie apparaît

tel ou tel symptôme. Avant eux, NORGAARD et THAYSEN estiment qu'il est difficile de fixer des chiffres limites pour chaque signe : « Palpitations observées entre 0,78 et 0,44, tachycardie entre 0,87 et 0,80, faim entre 0,84 et 0,27, fatigue entre 0,78 et 0,25, l'agitation entre 0,58 et 0,32. » BAUDOUIN et ses collaborateurs, au cours de 150 épreuves d'hypoglycémie provoquée, n'ont observé qu'une fois un léger malaise avec une glycémie à 0,76. Ils envisagent, dans le mécanisme des accidents, autre chose que l'hypoglycémie. « La valeur absolue de la chute? la

abaissement

valeur relative ————— du sucre sanguin? la rapi-
taux initial

dité de la chute glycémique? la durée de l'hypoglycémie? Les accidents dits d'hypoglycémie sont tout à fait indépendants de l'état de la glycémie ou des variations de celle-ci, à tel point que certains auteurs ne veulent plus entendre parler que d'hyperinsulinisme. »

GRÖSS et GROSS MAY, dans une étude assez complète, font intervenir, dans l'abaissement du taux de la glycémie, non seulement la quantité d'insuline injectée, mais également la sensibilité du malade, son type constitutionnel, sa température, ses réserves de glycogène, la position du jour de l'examen dans l'ensemble de la cure.

D'autre part, FREUDENBERG s'est servi de la vitamine B1 chez des malades qui réagissaient violemment à l'insuline, et DEMOLE et SILBERSCHMIDT ont démontré son effet antihypoglycémiant chez le lapin insuliné. « On peut donc émettre l'hypothèse que la réaction du malade à l'insuline dépend largement de la réserve de cette vitamine. » « Le besoin de vitamine B1 du corps

est exactement parallèle à la consommation d'hydrates de carbone. » (KÜHNAU.)

TOMESCO, COMOLESKO et GIOSSAU ont trouvé dans le sang d'un grand nombre de schizophrènes une augmentation du sucre protéidique, qu'il serait intéressant, mais très difficile (technique de GREVENSTUCK) de suivre pendant l'hypoglycémie avant et après la cure.

Les résultats de GREVENSTUCK sont contradictoires : sucre protéidique tantôt augmenté, tantôt diminué, après injection d'insuline.

GRÖSS et GROSS MAY, essayent de pénétrer plus avant les modifications biologiques de la cellule, examinent séparément le taux de la glycémie dans le plasma et

plasma
dans les globules. « Le quotient $\frac{\text{plasma}}{\text{globules}}$ pour le sucre

monte lentement dans la première heure de l'hypoglycémie, de 1,12 à 1,41, et tombe au bout de 2 et 3 heures à 1,16 et 1,08. Une demi-heure après l'ingestion de sucre, le quotient monte de nouveau à 1,44. Il s'agit donc d'une chute très rapide du sucre globulaire dans la première heure, tandis que le sucre plasmatique suit ce mouvement plus lentement. C'est vers la troisième heure environ que la glycémie plasmatique et globulaire atteint le même niveau. »

Il y aurait intérêt à poursuivre ces études, conclut l'auteur, car l'examen séparé du sucre sanguin dans le plasma et les globules montre un fort déséquilibre dans le métabolisme des glucides chez 80 % des schizophrènes examinés.

BERSOT est frappé par le fait que l'insuline provoque une hypoglycémie, que tous deux donnent des convul-

sions et tous deux exercent un effet curatif. Il veut, de ce fait, chercher l'explication de l'effet thérapeutique et de la convulsion insulinique dans un ordre de faits qui échappent à l'observation directe. Pour lui, acide lactique, méthylglyoxal, acide pyruvique sont des produits de dégradation du glucose. Injectés à des animaux, ils reproduisent, sans l'hypoglycémie, la symptomatologie du coma insulinique. Ces conclusions de BERSOT ne sont pas admises partout, et en 1938 COMBEMALE, WAREMBOURG et PARSY disaient à la Société médico-psychologique : « En dosant l'I. C. R., nous ne trouvons aucune relation entre ces corps (glycérol, acide pyruvique) en circulation dans le sang des malades en état de coma insulinique, et les manifestations d'hypertonie, les convulsions qu'ils peuvent présenter. L'injection intraveineuse de glucose qui fait disparaître convulsions, hypertonie et coma en quelques secondes, fait cependant parfois apparaître en excès dans le sang circulant ces corps du métabolisme intermédiaire. »

Il reste donc beaucoup d'inconnues dans le domaine des variations glycémiques, au cours de la méthode de SAKEL. Concluons simplement avec Marcel LABBÉ :

« On ne peut plus accepter aujourd'hui les échelles de concordance entre le taux de la glycémie et la nature des accidents observés.

« Le taux de glycémie auquel les accidents commencent à se manifester est variable avec les sujets, chez le même sujet d'un jour à l'autre.

« Pas de proportion constante entre la gravité des accidents et le taux de la glycémie. Un sujet peut mourir dans le coma alors que sa glycémie se relève. »

LES PROTIDES

Les variations des protides sanguins sont jusqu'ici à peu près inconnues. MAURIAC et AUBERTIN ont pu écrire récemment : « Les renseignements recueillis en ce qui concerne l'action de l'insuline sur le métabolisme azoté des sujets normaux et des diabétiques gras sont contradictoires et de peu d'intérêt. »

Meyer M. HARRIS, en 1938, au terme d'une étude sur les variations biochimiques du sang au cours du choc hypoglycémique, publiée dans le *Journal américain de Psychiatrie*, affirme que les protéines sériques, déterminées par réfractométrie, tendent à augmenter de la deuxième à la quatrième heure, l'augmentation allant de 6 à 19 %.

Des physiologistes publiaient en même temps leurs résultats : au summum de la réaction insulinique, il y a un accroissement modéré dans la concentration des protéines, de 1,5 à 10,4 %, en moyenne 4,2 %. Dans tous les cas, sauf un, le taux de l'azote non protéique dans le sérum diminue beaucoup (moyenne 12,4 %).

LES LIPIDES

L'action de l'insuline sur le métabolisme des lipides n'est plus discutable, mais ce mode d'action reste encore à préciser de façon nette.

Nous avons retrouvé quelques observations, rapportées par Luigi TELATIN (*A. J. Psychiatry*), où on a dosé

le cholestérol ou les lipides totaux. Résumons-les brièvement.

Pour l'auteur, le cholestérol, au cours du traitement, baisse progressivement, et parfois d'une façon sérieuse. De 2,27 dans un cas, il est descendu à 1,34. Au cours du choc insulinique, le cholestérol commence à baisser une heure après l'injection d'insuline, mais la chute s'accroît plusieurs heures après; l'intensité de la chute varie avec les individus, et, chez le même sujet, d'un choc à l'autre.

Voici les observations et les chiffres résumés :

B... — Septième injection d'insuline. Avant 2,41. Une heure après, 1,25. 3 heures après, 1,16. Après le réveil et une heure après l'administration de glucose, 1,33.

Z... — Troisième choc. Avant 2,27. Une heure après, 1,7. 3 heures, 1,72 (coma). 30 minutes après le réveil, 1,50.

Dans quelques cas, le cholestérol ne bouge pas, ou même augmente.

G... — Premier choc. Avant 2 gr. 2 heures après, 2,10. Une heure après, 2,50.

Meyer M. HARRIS, en 1938, étudie lui aussi le cholestérol, qu'il trouve le plus souvent élevé à la quatrième heure, quoique chez trois sujets les variations observées soient légères.

LOWELL, CAMERON, Joseph M. LOONEY ont fait une étude des lipides, chez 16 schizophrènes, sous le titre : « Variations des lipides sanguins, par le traitement insulinique des schizophrènes ». Ils étudient les effets immédiats (effets aigus) de l'insuline sur le taux des lipides durant l'hypoglycémie, et les effets à distance (effets chroniques)

de doses répétées d'insuline, les dosages étant faits à intervalles de 2 semaines, pendant le traitement, et les variations constatées étant comparées avec les effets du traitement. Ils émettent l'hypothèse que s'ils peuvent mettre en évidence une relation entre le taux des lipides sanguins et l'état clinique, nous pourrions avoir un index physiologique des progrès du patient, soumis au traitement.

STENBERG, d'une vaste étude bibliographique, conclut à la similitude du taux des lipides chez les schizophrènes et chez les gens normaux. Il compare le taux du cholestérol et des acides gras chez 62 femmes et 9 hommes, et chez 25 femmes et 9 hommes de contrôle. Il ne peut déceler aucune différence notable, bien que le taux des lipides fût très légèrement supérieur chez les schizophrènes.

BRICE étudie 62 schizophrènes et 25 sujets normaux. La moyenne des valeurs du cholestérol et des acides gras étaient légèrement plus basse chez les schizophrènes, mais la différence était trop légère pour pouvoir en déduire des statistiques. Le travail que présentent LOWELL, CAMERON et LOONEY indique que la schizophrénie peut être caractérisée par une légère baisse du cholestérol (conclusion basée sur l'étude de 50 schizophrènes et 26 sujets normaux). Ultérieurement, d'ailleurs, des études plus poussées montrèrent des fluctuations passagères du cholestérol (JELLINEK et LOONEY).

D'ailleurs, en raison de la variation individuelle du taux des lipides d'un jour à l'autre, la différence de taux chez deux sujets, seules les grosses différences peuvent avoir une valeur statistique.

La détermination du taux des lipides chez le même

sujet durant la psychose et après guérison est un des aspects essentiels de la question.

On a dit que la durée de la maladie et les facteurs émotionnels peuvent jouer une large part dans le déterminisme du taux des lipides. SCHARPE pense que le cholestérol est diminué dans 25 % des cas de schizophrénie au début, qu'il est supérieur à la normale dans 30 % des vieux cas.

Le tonus affectif jouerait un rôle. Des sujets déprimés, mélancoliques (47) avaient un cholestérol élevé; il était abaissé chez 38 malades, confus, agités (DUNCAN). Par contre, ces recherches ne furent pas confirmées par LOONEY et CHILDS.

LOWELL et LOONEY se proposent d'étudier le taux des lipides sanguins, avant le début du traitement, et à des intervalles de 2 semaines à 1 mois, durant la cure insulinaire. Des prises de sang sont faites le matin, avant l'injection, 14 heures après le dernier repas. Les prises de sang étant faites au moins 20 heures après la précédente injection d'insuline, les effets aigus de la réaction hypoglycémique avaient disparu. Puis les autres prises de sang furent faites pendant le choc insulinaire, 2 à 3 heures après l'injection, quand la glycémie était basse et le malade dans le coma. Les lipides totaux et le cholestérol furent dosés sur le sang total par la méthode de BLOOR. Sans entrer dans le détail de cette étude, disons seulement qu'ils ont trouvé, dans 14 cas sur 16, une élévation nette du taux des lipides sanguins pendant les premières semaines du traitement; sur ces 14 cas, neuf revinrent au taux initial dès la fin du traitement. On nota, concurremment, de petites modifications cliniques dans l'état des malades, mais on ne put saisir aucune

corrélation entre l'état clinique et les variations des lipides sanguins.

Concluons en disant que les résultats acquis sont un peu divergents. De nouvelles études basées sur un nombre de cas plus importants s'imposent.

LES CHLORURES

Il est facile de concevoir la déperdition chlorée considérable par la transpiration, symptôme majeur du coma hypoglycémique : le « choc humide » est la règle, le « choc sec » de SAKEL l'exception. L'expérience montre, d'autre part, que l'élimination chlorée par le suc gastrique, durant le choc insulinique, apparaît importante : les deux voies de déperdition chlorée ne devaient pas rester sans retentissement sur les chlorures sanguins.

Gröss et Gross MAY en font une étude détaillée (1938). (Le chlore sera exprimé en chlorure de sodium.) Dans 15 cas étudiés, le taux du chlore globulaire descend légèrement (de 333 mg. % à 306 %) pendant la première demi-heure de l'hypoglycémie. A dix reprises, les auteurs ont noté une légère augmentation du chlore plasmatique, qui est du reste moins forte que l'abaissement du chlore globulaire. La courbe du chlore plasmatique atteint son sommet deux heures après l'injection d'insuline. Le quotient $\frac{\text{plasma}}{\text{globule}}$ du chlore monte rapidement dans la première demi-heure après l'insuline de 1,84 à

2,02, pour redescendre lentement et s'approcher du taux initial une heure après l'injection de sucre.

Dans 5 cas, les courbes montraient des variations différentes, des oscillations en haut et en bas, et en même temps une augmentation du chlore globulaire.

Le taux du chlore a été examiné chez 15 schizophrènes à jeun, qui n'étaient pas en traitement insulinique, et a été comparé à celui de 12 sujets normaux. Tous les schizophrènes ont un taux de chlore globulaire entre 310 et 352 mg. %; sur les 12 normaux, 11 présentent un chlore globulaire entre 269 et 304 mg. %. La moyenne est de 330 mg. % pour les schizophrènes contre 286 mg. chez les normaux. Le chlore plasmatique est à peu près le même dans les deux groupes (schizophrènes, 616 mg. %;

normaux, 607 %). La moyenne des quotients $\frac{\text{plasma}}{\text{globules}}$ se monte à 2,12 chez les schizophrènes contre 1,87 chez les sujets normaux.

Ces résultats, empruntés à GRÖSS et GROSS MAY, semblent démentis par les travaux de GERUNDO, APPEL, FARR et HODES, qui trouvent chez les schizophrènes une chlorémie normale.

Avant de pouvoir tirer des conclusions précises sur ce sujet, il faut des travaux plus étendus, des hypothèses nouvelles.

POTASSIUM

Peu de recherches ont été faites jusqu'à ce jour, sur le taux du potassium sanguin au cours du traitement

insulinique. Rapportons le résumé des articles essentiels.

Dans le *Journal américain de Psychiatrie* (1938), les auteurs étudient le taux du potassium au début du traitement, au cours du traitement; avant l'injection, après l'injection, à des intervalles réguliers, jusqu'au coma, et après le coma; sans pouvoir trouver de variations marquées. Peut-être y aurait-il, après les premiers signes de choc, une tendance à l'abaissement du potassium sanguin? Empruntons à ces auteurs 3 observations résumées.

L... — Au quatrième jour du traitement.

Avant injection d'insuline : kaliémie, 41,80.

1 heure après : 36,10.

2 heures après : 36,10.

3 heures après : 38,44.

R... — Premier jour de traitement.

Avant injection de 20 unités : 31,45.

1 heure après : 33,77.

2 heures après : 31,45.

4 heures après : 34,79.

Après un traitement actif, il y aurait parfois élévation du taux du potassium.

R... — Dixième coma.

Avant injection : 28,11 mg.

1 heure après : 29.

3 heures après (coma) : 30,53.

Meyer M. HARRIS (1938), étudiant les troubles métaboliques au cours de l'hypoglycémie, observe après l'admi-

nistration d'insuline une *chute du potassium*, maxima dans 2 heures (sauf un cas où le taux le plus bas est atteint à la première heure, un autre cas où il n'est atteint qu'à la quatrième heure). La chute maxima varie de 11 à 35 % du taux initial, avec une chute moyenne de 20 %. Chez trois sujets, le potassium reste à un taux très bas au-delà de la quatrième heure, taux d'ailleurs exceptionnellement abaissé, comparé aux autres. On a l'impression que ces sujets réagissent plus sévèrement à l'hypoglycémie. Ces phénomènes paraissent indépendants du taux d'insuline utilisée, puisque l'un des trois sujets n'avait reçu que 20 unités. GEORGI rapporte les mêmes résultats. Pour lui, cependant, le potassium atteint son taux le plus bas durant le coma. MEYER M. HARRIS situe le maximum de la chute à la deuxième heure, les malades étant encore conscients ; dans le coma, le potassium se relève déjà.

ANCEL KEYS étudie les effets sur l'homme et le chien de doses massives d'insuline, par rapport aux modifications sanguines. Il trouve au summum de la réaction insulinique une diminution importante de la concentration du potassium de 12,7 à 26,8 %, soit une moyenne de 18,4 %. Il attribue les variations du potassium chez l'homme, en grande partie, à une hyperactivité de la sécrétion adrénalinienne, provoquée par l'hypoglycémie.

SODIUM

Le sodium n'a pas fait l'objet de nombreuses publications.

Pour LUIGI TELATIN (mai 1938), après l'insuline, les

variations du sodium sont capricieuses : souvent aucun changement, parfois une légère diminution, plus volontiers une tendance à l'augmentation.

Meyer M. HARRIS n'a jamais trouvé de modifications du taux du sodium.

Ancel KEYS a chez ses malades une concentration du sodium peu élevée; l'augmentation moyenne fut de 1,9 %.

Nous avons passé en revue quelques troubles métaboliques durant l'hypoglycémie. Il apparaît nettement que les résultats obtenus par les chercheurs sont encore trop variables pour en tirer des conclusions précises et définitives. Un fait demeure : il se produit toujours une notable perturbation dans le milieu intérieur durant l'hypoglycémie, affectant à la fois les constituants organiques et anorganiques. Plusieurs de ces constituants passent pour jouer un rôle important dans le fonctionnement correct du système nerveux central et des autres tissus. Peut-être un jour trouvera-t-on dans ces modifications biologiques, encore mal déterminées, le mécanisme du coma insulinique.

CONCLUSIONS

A. — *Tolérance à l'insuline.*

a) La tolérance à l'insuline du sujet non diabétique apparaît extrêmement variable. La majorité des schizophréniques font leur premier coma avec 50 ou 60 unités d'insuline. Certains paraissent réfractaires ou du moins très résistants à l'insuline, d'autres sont particulièrement sensibles. Dans les cas extrêmes, nous avons relevé des comas obtenus seulement avec 400 ou 500 unités d'insuline injectées d'un seul coup, alors que des accidents graves ont été provoqués par l'injection de 10 ou 15 unités d'insuline. Au cours de la cure insulinaire de SAKEL, nous avons rencontré chez le même sujet des réactions individuelles variables : rarement il s'agit d'accoutumance, le plus souvent il y a sensibilisation; une fois obtenu le premier coma, une fois franchi un seuil, des doses décroissantes d'insuline produisent le même effet.

b) Diverses explications ont été imaginées par les auteurs : 1° neutralisation possible de l'action de l'insuline ou de l'insuline elle-même; 2° intervention de certains dysfonctionnements glandulaires : les insuffisances hypophysaires, les insuffisances surrénales souvent latentes, seraient particulièrement sensibles à l'insuline; 3° le facteur individuel joue un rôle certain, mais encore très mystérieux.

B. — *Variations métaboliques.*

a) La glycémie. Le coma survient à un taux de glycémie très variable. Il n'y a pas de corrélation entre la rapidité de la chute glycémique, la durée de l'hypoglycémie et la nature des accidents observés. Il n'y a pas une échelle d'équivalence entre un taux donné d'hypoglycémie et l'intensité des phénomènes observés. Le coma peut survenir quand la glycémie s'est relevée.

b) Les protides.

Les variations des protides sanguins sont peu continues : il y a une tendance à l'augmentation des protides sanguins entre la deuxième et la quatrième heure.

c) Les lipides.

Au cours du choc insulinique, le cholestérol baisse une heure après l'injection d'insuline, mais la chute s'accroît les heures suivantes, l'intensité de la chute variant d'un sujet à l'autre et chez le même individu, d'un choc à un autre. Dans l'ensemble de la cure, on note une élévation progressive du cholestérol et des lipides totaux pendant les premières semaines.

d) Potassium. Sodium.

Il y a en général abaissement du taux du potassium sanguin, maximum autour de la deuxième heure après l'injection; à l'opposé, le sodium augmente.

Vu :

Vu :

Le Président,

Le Doyen,

LAIGNEL-LAVASTINE.

BAUDOIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- Action de la vitamine B₁, seule ou associée à l'insuline, sur les protéines sanguines du sujet normal ou diabétique. (*Folia medica* 25, 249-269, mars 1939.)
- ALLEN. — Insulinothérapie. Etude du sucre sanguin et du cholestérol au cours du choc hypoglycémique dans différentes psychoses. (*South. med. journal*, tome 31, 1938.)
- ANGYAL. — Des théories concernant le mécanisme d'action de l'insulinothérapie. (*Monatsschrift für Psych. und Neur.*, 97-5-1937. *Annales médico-psychologiques*, juillet 1938.)
- Action des fortes doses d'insuline : modifications hématologiques, variations de pression, et de l'index réfractométrique du sérum. (*Klin. Wchnschr.*, 1545-1548, 9-12-39.)
- APPEL-FARR-MARSHALL. — L'insuline chez les hypoalimentés. (*Archiv. neuro. und psychiatric.*, 21-1-29.)
- Essai de suicide à l'insuline. (*Journ. Michigan m. Société*, 967-968, décembre 1937.)
- AUBERTIN. — L'insuline. (G. Doin, édit., Paris, 1926.)
- AUBERTIN-LACOSTE-SARIC. — Action des doses répétées d'insuline sur l'état structural et fonctionnel du tissu laugheransien. (*Annales de médecine*, tome 45, avril 38.)
- AZERAD-MOTTE-VERNIER. — Coma insulinique chez un sujet non diabétique, guéri par ponction lombaire. (*Soc. méd. hôpit.*, Paris, juin 1934.)
- BANTING-BEST-COLLIP. — *American journal of physiology*, 1922, tome LXII, pp. 162-170.
- BAONVILLE-LEY-TITECA. — Résultats d'une année de traitement de la schizophrénie par l'insuline. (*Société de médecine mentale de Belgique*, 29 octobre 1938.)
- BARDENAT-SUTTER. — Un cas d'insulino-résistance. (*A. M. P.*, avril 1938.)

- BARUK-RACINE-DELAVILLE. — Action électrocardiographique et neurovégétative de l'insulinothérapie expérimentale. (*Société de neurologie*, 2 juin 1938.)
- BAUDOUIN. — Glandes endocrines et nutrition. (*Encyclopédie médico-chirurgicale*, page 10. 0001.)
- BAUDOUIN-LEWIN-AZERAD. — *Presse médicale*, 15-1-36.
- BAUDOUIN-LEWIN-AZERAD. — Troubles de la glycorégulation chez deux myxoédémateux. (*C. R. Société de Biologie*, juin 1935.)
- BAUDOUIN-LEWIN. — Injection intraveineuse continue d'insuline chez l'homme. Recherche de la dose limite. (*C. R. de Société de Biologie*, 1936, 1594-1596.)
- BAUDOUIN-LEWIN-AZERAD. — Injection continue d'insuline chez le chien. Doses limites par voie périphérique. (*C. R. Société de Biologie*, 1935, pp. 769-771.)
- BAUDOUIN-SCHAEFFER. — La neurologie en 1938. Choc insulinaire et système nerveux. Lésions anatomiques et interprétations physiologiques. (*Paris Médical*, 1-10-1938.)
- BAUËR. — Traitement des psychoses schizophréniques par le choc insulinaire. (*Provence méd. chirurgicale*, janvier 1937.)
- Essai de traitement des affections schizophréniques par la méthode de Sakel. (*Loc. cit.*)
- BERSOT. — Vitamine B1 et hypoglycémie insulinaire. (*A. M. P.*, avril 1938.)
- Mode d'action de l'insuline et du cardiazol sur la thérapeutique de la schizophrénie. (*A. M. P.*, novembre 1937, p. 659.)
- BIOCHEMICAL changes in shock. (*Am. journ. psychiat.*, 328-332, mai 1938.)
- BLAWAT. — Troubles du métabolisme des glucides dans l'épilepsie essentielle. Rôle de l'hypoglycémie. (*Thèse Paris*, 1937.)
- BOULIN. — Les nouvelles insulines. (*Presse médicale*, janvier 1938.)
- L'insuline. (*Encyclopédie m. chirurg.*)
- BYKOWSKI-KONOPLA. — Traitement des maladies mentales par l'insuline. (*Encéphale*, mai 1937.)
- CARNOT-TERRIS-CAROLI. — Diabète ovarien résistant à l'insuline. (*S. méd. hôpît. Paris*, 11 mai 1938.)
- CARRIÈRE-MARTIN-CARBONNEL. — Le sucre protéidique et les albumines sériques au cours de l'hypoglycémie insulinaire

chez les sujets normaux et chez les diabétiques. (*Soc. Biologie, Lille, 1932.*)

CHAVANY. — Traitement de la démence précoce par les chocs hypoglycémiques. (*Progrès médical, 4 juin 1938.*)

CHOPLIN. — Traitement des psychoses par le choc insulinaire. (*Thèse Lyon, 1938.*)

CHANGEMENTS du taux des lipides sanguins durant le traitement de la schizophrénie. (*Am. journ. med. scien., 802-809, juin 1938.*)

CHANGES in glucose tolerance test occurring, during and after shock therapy. (*Am. journ. med. science, juillet 1938.*)

CLINIQUES et sérologiques (études), au cours de la thérapeutique massive par l'insuline des affections mentales. (*Monatschr. f. Psychiat. und neuro., décembre 1938.*)

CLAUDE H. — Thérapeutique biologique des affections mentales.

CLAUDE et RUDENOVITCH. — Traitement du syndrome schizophrénique par le choc insulinaire. (*Semaine des hôpitaux de Paris, 15-2-37.*)

— *Semaine des hôpitaux, 15 avril 1938.*

— *Annales médico-psychologiques (A. M. P.), novembre 1936.*

— *A. M. P., juillet 1938.*

COLLIN-DROUET-WATRIN. — *C. R. Société biologie, Nancy; tome CVIII, 1931.*

CONGRÈS de Berne, 1937, in *Encéphale, décembre 1937.*

COMBEMALE-WAREMBOURG-PARSY. — Recherches sur le mécanisme d'action de l'insulinothérapie. (Alger, 1938, *A. M. P., 4-38.*)

COSSA. — Recherches sur le mécanisme d'action de la cure de Sakel. (*Presse médicale, 1941.*)

COWIE-PARSONS-RAPHAËL. — Preliminary report: Insulin and the mental state of depression. (*Arch. of neur. and psychiatry, 12, 522, 1934.*)

DAMESHER-IMGERSON. — Hypoglycémie, mécanisme, les signes neurologiques. (*Archives de neurologie et psychiatrie, XXXIII, 1935.*)

DECREASED resistance to hypoglycemia on successive days of administration. (*Am. journ. physiologie, février 1939.*)

DELEZENNE-HALLION. — Données physiologiques relatives à l'insuline et leur signification. (*Presse médicale, 1923, page 981.*)

- DEMOLE et BERSOT. — Choc insulinique et choc analeptique chez le chien. (*Arch. suisses neuro et psychiat.*, 1937.)
- DEMOLE-SILBERSCHIDT. — Vitamine B1 et glycémie. (*Praxis*, n° 20, 20 mai 1937.)
- DEMOLE. — Démence précoce, hypoglycémie, insuline, vitamine B1. (*Congrès de Berne*, mai 1937.)
- DESGREZ-RATHERY. — Académie de médecine, 1924, XCI (407). (*Paris médical*, 1923, p. 201.)
- DÉTERMINATION de la dose nécessaire à la production du coma dans la démence précoce. (*Gior. di. psychiat. e di. neuropath.*, 1939.)
- DEUIL Roger. — Indice chronique résiduel. (*Thèse Paris*, 1940.)
- EFFETS de l'insuline sur le métabolisme lipidique des jeunes animaux. (*Sténéo parmense*, nov.-déc. 1938.)
- EFFETS des grosses doses d'insuline sur les protéides sanguins. (*Archiv. int. medici.*, 156-164, janvier 1937.)
- ENQUÊTE de la vie médicale, mai 1938.
- EMILGANOWICZ. — Influence des fortes doses d'insuline sur la circulation. (*A. M. P.*, mai 1938.)
- ETCHEVERRY. — Action de l'énervation du pancréas ou du foie, ou de la sympathectomie abdominale sur la glycorégulation du chien. (*C. R. Société biologie*, VI, 26, 1937.)
- EY-COLOMB. — Contribution à la physiopathologie motrice du choc insulinique. (*A. M. P.*, mai 1939.)
- Observations (30). (*A. M. P.*, mai 1939.)
- FIÈVRE et insulino-résistance. (*Quart. Journ. pharm.*, 621-648, octobre-décembre 1937.)
- FORSTMAYER. — Recherche sur la perméabilité de la barrière hémoménagée dans la schizophrénie et son comportement au cours du traitement par le choc insulinique. (*Congrès de Berne*, 1937.)
- FOUKS Léon. — *Thèse Paris*, 1939.
- FREUDENBERG. — Comportement de la glycémie vraie pendant le choc insulinique. (*Cong. Berne*, 1937.)
- Utilisation des vitamines B1 au cours du traitement de la schizophrénie par le choc insulinique. (*Presse médicale*, 6 octobre 1937.)
- FROSTIG-PERSYKO. — Le quotient de l'abaissement de la glycémie. Contribution à l'étude de la sensibilisation à l'insuline. (*Congrès de Berne*, avril 1937.)

- GEORGI F. — Problème des convulsions et insulinothérapie. (*Congrès de Berne*, mai 1937.)
- GILMANN et PARFITT. — Sensibilité et sensibilisation à l'insuline. (*Lancet*, n° 2, septembre 1937.)
- GROSS. — Recherche sur la glycémie et la chlorémie chez les schizophrènes. (*Progrès médical*, 1-10-38.)
- Insuline et schizophrénie. (*Schweiz. mediz. Wochenschr.*, 1936.)
- GUIRAUD-NOBLET. — Principes et techniques de l'insulinothérapie. (*A. M. P.*, nov. 1936.)
- GUYOT. — Remarques sur le traitement des états schizophréniques par le choc insulinique. (*Progrès médical*, 30 octobre 1937.)
- *Thèse Paris*, 1938.
- HEILBRUM. — Au sujet des modifications parasympathicotoniques ou sympathicotoniques au cours du choc insulinique pour le traitement de la schizophrénie. (*Schweiz. mediz. Wochenschr.*, 30-10-36.)
- HYLKEMA G. W. — *Vie médicale*, 25 juin 1938.
- HYPERLIPEMIC and hyperketonemic reaction in course of hypoglycemia. (*Bull. soc. ital. di biolog.*, mars 1939.)
- HYPERSENSITIVITY. — *The journal of Allergy*, juillet 1938.
- HYPOGLYCÉMIE. — Rapport de Labbé-Boulin. (*Congrès du Canada*, 1936.)
- Rôle de la surrénale et excitation du vague. (*Arch. des maladies app. digestif*, janvier 1939.)
- INSULIN-TOLERANCE in dementia precox. (*Elgin State hosp. Papers*, janvier 1939.)
- INSULIN effects :
- Sur le glutathion du sang. (*Bulletin de la Société roumaine d'endocrinologie*, sept.-nov. 1939.)
- Sur le métabolisme azoté de sujets normaux et diabétiques. (*Journ. Biol. Chem.*, janvier 1940.)
- INSULIN and glucose tolerance : relation to shock treatment. (*Am. journ. psychiat.*, nov. 1939.)
- INSULIN sensitivity and opium cure. (*Lancet*, nov. 13, 1937.)
- INSULIN sensitivity. (*Am. journ. psychiat.*, sept. 1939.)
- INFLUENCE of massive doses on peripheral blood flow in man. (*Am. journ. psych.*, 124-132, décembre 1939.)
- JACOB-DOUSSIMET. — Traitement insulinique en pathologie mentale.

- LABBÉ. — Physiologie de la glucorégulation. Hypoglycémie. (*Encyclopédie : nutrition.*)
- Les accidents hypoglycémiques provoqués par l'insuline. (*Société méd. hôpit. de Paris*, 19 juin 1931.)
- *Académie de médecine*, 28-12-36.
- *Académie de médecine*, décembre 1927.
- LABBÉ-ESCALIER-UHRY. — Hypoglycémie insulinique au cours d'états dysendocriniens. (*Société de biologie*, 1933, n° 5.)
- LABBÉ-BOULIN. — Coma diabétique insulino-résistant. (*S. méd. hôpit. Paris*, 19-1-34.)
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Valeur séméiologique du réflexe de la moue. (*Soc. méd. hôpitaux*, juin 1940.)
- LAURENT-RONDEPIERRE. — *A. M. P.*, octobre 1937, page 534.
- LEULIER-LECLERC-CASALIS. — (*A. M. P.*, juin 1938.)
- LEMELLETTIER. — Troubles de la glycorégulation d'origine nerveuse. (*Thèse*, Paris 1937.)
- LOEPER-LEMAIRE. — (*Soc. méd. des hôpit.*, 13 juillet 1928.)
- MAC CAHANE. — Considérations sur le mécanisme de la thérapeutique convulsivante et du choc insulinique. (*Semaine des hôpitaux*, 1^{er} oct. 1938.)
- MADY B. — (*Thèse Paris*, 1940.)
- MARANON. — Action de l'insuline dans l'insuffisance surrénale. (*Presse médicale*, 15-12-1925.)
- MARQUET. — (*Thèse Paris*, 1937.)
- MAURIAC. — (*Presse médicale*, 19-12-26.)
- (*Annales de médecine*, 1927.)
- (*C. R. Société biologie*, Paris, 1928 (insulino-résistance).)
- (*Paris médical*, mai 1929.)
- MÉCANISME d'action de la méthode de Sakel. (*Gazette médicale de France*, avril 1939.)
- MELSEN-INGHAM-VON HAYEM. — (*Journ. af amér. méd. assoc.*, 31-12-38.)
- MÉTABOLIC. — Studies during hypoglycemia therapy of psychosis. (*Arch. neurolog. and psychiat.*, juillet 1938.)
- MISKOLCZY. — Insulinmashkur bei nerven und Gestreskrankey. (*Psych. neurol. wachenschr.*, janvier 1937.)
- MULLER-SMIDT-BERSOT. — (*A. M. P.*, nov. 1936.)
- MULLER. — Le traitement de la schizophrénie par l'insuline. (*A. M. P.*, nov. 1936.)
- NICOLAJEW. — Insulinothérapie. Interprétation du mécanisme curatif. (*Congrès de Berne*, 1937.)

- OLLIVIER. — (*Enquête de la vie médicale*, 25 juin 1938.)
- PAROT. — (*Thèse de Paris*, 1939.)
- PHYSIOLOGIC studies in acute schizo phrenia. — (*Endocrinology*, juillet 1939.)
- PHYSIO-pathologic picture in hypo-glycemic shock : studies of carbohydrate metabolism. (*Arch. d. biol.* 93, 1939.)
- PORC'HER-LECONTE. — (*A. M. P.*, janvier 1938.)
- POROT-BARDENAT. — Quelques réflexions sur l'insulinothérapie. (*A. M. P.*, mai 1939.)
- PUGA. — La insulino-therapia nei maladi di mentis : Rassegna di studi psichiatri (septembre 1937.)
- QUESTION of blood sugar fall. Contribution to question of sensitivation. (*Am. journ. psychiat.*, mai 1938.)
- RATHERY-FROMENT. — Insulino-résistance. Insulino sensibilité. (*Annales de médecine* 42, juillet 1937.)
- RATHERY M. — (*Thèse Paris*, 1939.)
- RATHERY. — Rôle de l'hypophyse dans le métabolisme glucidique. (*Journal praticiens*, 15 mars 1941.)
- RATHERY-RUDOLPH. — Insulino-résistance. (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 11 mai 1938.)
- RATHERY-SIGWALD. — Coma diabétique insulino-résistant. (*Soc. méd. des hôpitaux*, 11 juillet 1930.)
- RELATION between cholesterol content of blood and sensitivity to insulin. (*Klin. Wchnschd*, 18 septembre 1939.)
- ROUSSY-MOSINGER. — Quelques données récentes fournies par l'étude histophysiologique du système neuro-végétatif. (*Presse médicale*, 20 mars 1937.)
- RUBENOVITCH. — Compte rendu du Congrès de la Société suisse de psychiatrie. (*Revue*, 1937.)
- SANTENOISE. — Les troubles végétatifs dans les maladies mentales. (*Presse médicale*, mai 1938.)
- SAKEL. — Neue Behandlungsart Schizophreniker. (*Vienne Klin. Woch.*, 1933.)
- Neue Behandlungsmethode der morphinsucht. (*Deutsche med. Woch.*, octobre 1930.)
- Neue Behandlungsmethode der schizophrenie. (*Verlag Moritz Perles Vienne*, 1935.)
- Zur methodik der hypogly-camic behandlung von psychosen Vienne. (*Klin. Woch.*, octobre 1936.)
- Conférence faite à Sainte-Anne (Paris) en juillet 1937. (*Encéphale*, avril 1938.)

- SCHMIDT. — Histopathologie du choc insulinique. (*A. M. P.*, novembre 1936.)
- SCHMIDT-BERSOT. — L'insulinothérapie des psychoses schizo-phéniques (*Encéphale*, décembre 1937.)
- SENDRAIL. — Epreuves de tolérance à l'insuline (*Annales de médecine*, mars 1930.)
- SEREISKY. — Les manifestations endo et exogènes dans les manifestations hypoglycémiques. (*A. M. P.*, juillet 1938.)
- STECK. — Remarques au Congrès des médecins aliénistes et neurologues de France et des pays de langue française. (*Encéphale*, novembre 1936.)
- SYMPTOMS of hyperinsulinism in relation to blood sugar and keto bodies of blood. (*S. ment. sc.*, janvier 1940.)
- TARGOWLA-LAMACHE. — Le traitement par l'insuline des états d'anorexie, de sitiophobie et de dénutrition dans les troubles psychonévropathiques. (*Pratique médicale française*, 1926.)
- TRILLOT. — Essais d'insulinothérapie dans la thérapeutique de certaines maladies mentales. (*Congrès d'Alger*, avril 1938.)
- TOLERANCE and toxicity of insulin. (*Ann. of int. medicine*, février 1939.)
- WORTIS. — The journal of nervous and mental disease. (*Vol. XXXV n° 5*, mai 1937.)
- ZUELZERH. — (*Berlin. Klin. Woch.*, 1901.)
- (*Deutsche med. Woch.*, 1908.)

